

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 744 449

21 N° d'enregistrement national : 96 01273

51 Int Cl⁸ : C 07 D 403/12, C 07 D 401/12, A 61 K 31/445 //
(C 07 D 403/12, 295:033, 295:16) (C 07 D 401/12, 295:033,
211:16) (C 07 D 401/12, 295:033, 211:22) (A 61 K 31/445,
31:165)

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 02.02.96.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 08.08.97 Bulletin 97/32.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : PIERRE FABRE MEDICAMENT —
FR.

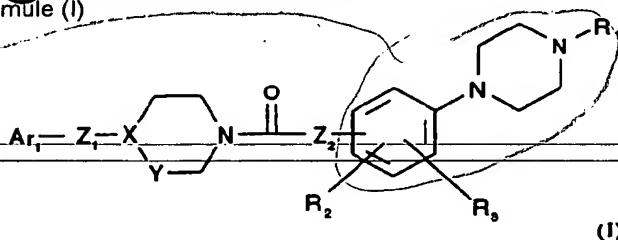
72 Inventeur(s) : HALAZY SERGE, JORAND LEBRUN
CATHERINE, PAUWELS PETER, CHOPIN PHILIPPE
et MARIEN MARC.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire : REGIMBEAU.

54 NOUVELLES PIPERAZINES AROMATIQUES DERIVEES DE CYCLOAZANES SUBSTITUES, AINSI QUE LEUR
PROCEDE DE PREPARATION, LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET LEUR UTILISATION COMME
MEDICAMENTS.

57 La présente invention concerne les composés de for-
mule (I)



tyle, un benzopyrane ou un benzodioxane,
X-Y représente NCH₂, CH-CH₂, C=CH, N ou NCH₂CH₂,
Z, représente -(CH₂)_n-, -(CH₂)_nCO-, -CO-, -CO(CH₂)_n-,
SO₂-, SO₂(CH₂)_n-, -O(CH₂)_n-, -O(CH₂)_nCO-, -OCO-,
NH(CH₂)_n-, NH(CH₂)_nCO-, -NHCO-, -NHCO(CH₂)_n-,
NH(CH₂)_nSO₂-, -NHSO₂-, NHSO₂(CH₂)_n-, -CH=CHCO-,
CCCO-(CH₂)_nSO₂-, -O(CH₂)_nSO₂-.

dans laquelle:
R₁ représente un hydrogène ou un alkyle linéaire ou rami-
fié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone,
Z₂ représente O, NH, CH₂O ou CH₂NH,
R₂ et R₃ identiques ou différents représentent un hydro-
gène ou un groupe choisi parmi un alkyle linéaire ou rami-
fié, un alcoxy, thioéther, nitrile, trifluorométhyle ou halo-
gène (F, Cl, Br, I), ou, R₂ et R₃, lorsqu'ils sont adjacents,
pris ensemble, forment un cycle à 5 ou 6 chaînons de façon
à constituer par exemple un naphthyle, un tétrahydronaph-

positionnel



La présente invention se rapporte à de nouvelles pipérazines aromatiques dérivées de cycloazanes substitués, ainsi qu'à leur procédé de préparation, les compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation comme médicaments.

5

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est un neurotransmetteur et un neuromodulateur impliqué dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques. La sérotonine joue un rôle important tant au niveau du système nerveux qu'au niveau des systèmes
10 cardiovasculaires et gastro-intestinaux. Au niveau central, la sérotonine contrôle des fonctions aussi variées que le sommeil, la locomotion, la prise de nourriture, l'apprentissage et la mémoire, les modulations endocriniennes, le comportement sexuel, la thermorégulation. Dans la moelle, la sérotonine joue un rôle important dans les systèmes de contrôle des afférentes
15 nociceptives périphériques (cf. A. Moulignier, Rev. Neurol. (Paris), 150,3-15,1994).

La sérotonine peut jouer un rôle important dans divers types de conditions pathologiques tels que certains désordres psychiatriques (anxiété, dépression, agressivité, attaques de panique, désordres compulsifs
20 obsessionnels, schizophrénie, tendance au suicide), certains désordres neurodégénératifs (démence de type Alzheimer, Parkinsonisme, chorée de Huntington), l'anorexie, la boulimie, les troubles liés à l'alcoolisme, les accidents vasculaires cérébraux, la douleur, la migraine, ou encore les céphalées diverses (R. Glennon, Neurosci. Biobehavioral Reviews,
25 14,35,1990).

De nombreuses études pharmacologiques récentes ont mis en évidence la diversité des récepteurs de la sérotonine ainsi que leur implication respective dans ses divers modes d'action (cf. E. Zifa, G. Fillion, Pharm Reviews, 44,401, 1992 ; S. Langer, N. Brunello, G. Racagni, J.
30 Mendeleevicz, "Serotonin receptor subtypes: pharmacological significance and clinical implications", Karger Ed. (1992) ; B.E. Leonard, Int. Clin. Psycho-pharmacology, 7,13-21 (1992) ; R.W. Fuller, J. Clin. Psychiatry, 53,36-45 (1992) ; D.G. Grahame-Smith, Int. Clin. Psychopharmacology, 6,

suppl.4, 6-13, (1992). Ces récepteurs sont subdivisés principalement en 4 grandes classes (5HT₁, 5HT₂, 5HT₃ et 5HT₄) qui comportent elles-mêmes des sous-classes telles que les récepteurs 5HT₁ qui sont divisés principalement en 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1D} (cf. G.R. Martin, P.A. Humphrey, *Neuropharmacol.*, **33**,261, 1994 ; P.R. Saxena, *Exp. Opin. Invest. Drugs*, **3**(5), 513, 1994). Les récepteurs 5HT_{1D} renferment eux-mêmes plusieurs sous-types de récepteurs ; c'est ainsi que les récepteurs 5HT_{1Da} et 5HT_{1Db} ont été clonés puis identifiés chez l'homme (cf. par exemple E. Hamel et coll., *Mol. Pharmacol.*, **44**,242, 1993 ; G.W. Rebeck et coll., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**,3666, 1994). Par ailleurs, il a été démontré récemment que les récepteurs 5HT_{1B} chez les rongeurs et 5HT_{1D} chez les autres espèces étaient capables de contrôler la libération de sérotonine dans les terminaisons nerveuses (cf. M. Briley, C. Moret, *Cl. Neuropharm.* **16**,387, 1993 ; B.E. Léonard, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, **9**,7, 1994) ainsi que la libération d'autres neurotransmetteurs tels que la norepinéphrine, la dopamine ou l'acétylcholine (M. Harrington, *J. Clin. Psychiatry*, **53**,10, 1992).

Les composés ayant une activité antagoniste sélective au niveau des récepteurs 5HT_{1D} centraux tels que les composés nouveaux décrits dans la présente invention peuvent donc exercer un effet bénéfique sur des sujets souffrant de troubles du système nerveux central. En particulier, de tels composés trouvent leur utilité dans le traitement des troubles de la locomotion, de la dépression, de l'anxiété, des attaques de panique, l'agoraphobie, les désordres compulsifs obsessionnels, les désordres de la mémoire incluant la démence, l'amnésie, et les troubles de l'appétit, les dysfonctionnements sexuels, la douleur, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson. Les antagonistes 5HT_{1D} trouvent également leur utilité dans le traitement des désordres endocriniens tels que l'hyperprolactinémie, le traitement des vasospasmes, de l'hypertension et des désordres gastro-intestinaux dans lesquels interviennent des changements au niveau de la motilité et de la sécrétion.

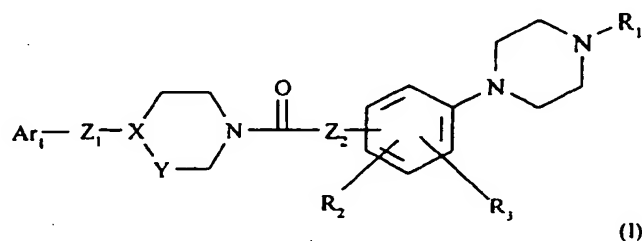
Les composés selon la présente invention sont des antagonistes puissants et sélectifs des récepteurs 5HT_{1D} et plus particulièrement des

récepteurs récemment identifiés comme 5HT_{1D}a et 5HT_{1D}b chez l'homme et de ce fait trouvent leur utilité, seuls ou en association avec d'autres molécules, comme médicaments et plus particulièrement comme moyens thérapeutiques pour le traitement tant curatif que préventif de désordres liés à la sérotonine.

L'état antérieur de la technique dans ce domaine est illustré notamment par les brevets EP-0533266, EP-0533267 et EP-0533268, GB-2273930, WO-9415920, GB-2276160, GB-2276161, GB-2276162, GB-2276163, GB-2276164, GB-2276165, WO-9504729, WO-9506044, WO-9506637, WO-9511243 et F 9408981 qui décrivent des dérivés aromatiques comme antagonistes 5HT_{1D}, et les publications récentes qui décrivent le GR 127,935 comme antagoniste 5HT_{1D} (cf. M. Skingle et coll., J. of Psychopharm. 8(1),14, 1994 ; S. Starkey, M. Skingle, Neuropharmacol., 33,393, 1994).

Les dérivés de la présente invention se distinguent de l'art antérieur non seulement par leur structure chimique nouvelle qui les distingue sans ambiguïté des dérivés précédemment décrits mais également par leur profil biologique original, en particulier en ce qui concerne leur sélectivité et leur efficacité comme antagonistes au niveau des sous-types de récepteurs de la sérotonine (5HT_{1D}α et β).

La présente invention concerne des produits de formule générale (I) :



25

dans laquelle :

R₁ représente un hydrogène ou un alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone,

Z_2 représente O, NH, CH_2O ou CH_2NH ,

R_2 et R_3 identiques ou différents représentent un hydrogène ou un groupe choisi parmi un alkyle linéaire ou ramifié, un alcoxy, thioéther, nitrile, trifluorométhyle ou halogène (F, Cl, Br, I), ou, R_2 et R_3 , lorsqu'ils sont
5 adjacents, pris ensemble, forment un cycle à 5 ou 6 chaînons façon à constituer par exemple un naphthyle, un tétrahydronaphthyle, un benzopyrane ou un benzodioxane,

$X-Y$ représente NCH_2 , CH-CH_2 , C=CH , N ou NCH_2CH_2 ,

Z_1 représente $-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n \text{CO}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{SO}_2-$,
10 $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2-$, $-\text{NHSO}_2-$, $-\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{CH=CHCO}-$, $-\text{CCCO}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2-$.

Dans le cas particulier où $X-Y$ représente CH-CH_2 , Z_1 peut également représenter $-\text{O}-$,

15 $-\text{NH}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{OCONH}-$, $-\text{NHCOO}-$, $-\text{NHCONH}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{O}-$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}-$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{O}-$, $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$, $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CONH}-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CONH}-$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{CONH}-$, $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$,
20 $-\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$ dans lesquels n représente un nombre entier compris entre 1 et 6,

Dans le cas particulier où $X-Y$ représente CH-CH_2 ou C=CH , Z_1 peut également représenter $-\text{CH=CH}-$, $-\text{CC}-$,

Ar_1 représente un reste aromatique (phényl, naphtyl ou pyridyl) pouvant être
25 diversement substitué par exemple par un ou plusieurs groupes choisis parmi un alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un trifluorométhyle, un trifluorométhoxy, un 2,2,2-trifluoroéthyle, un phényle, un benzyle, un cycloalkyle comprenant de 3 à 7 atomes de carbone, un hydroxyle, un thiol, un alcoxy (OR_4), thioéther (SR_4), un nitro (NO_2), un
30 nitrile (CN), une amine (NH_2 ou $\text{NR}_4\text{R}_4'$), un dérivé d'amine (NHCOR_4 , NHSO_2R_4 , $\text{NHCONR}_4\text{R}_4'$, NHCO_2R_4 , $\text{NHSO}_2\text{NR}_4\text{R}_4'$), un halogène (fluor, chlore, brome ou iode), un carbonyle (COH , COR_4 , COOR_4 , $\text{CONR}_4\text{R}_4'$) ou un hétérocycle pouvant éventuellement être substitué tel qu'un hétérocycle à

5 membres pouvant contenir de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote ou par deux substituants sur des carbones voisins pouvant former un cycle avec le reste aromatique auquel ils sont attachés, ou encore, le reste Ar-Z₁ représente un tétrahydronaphtyle dont la liaison
5 avec X met en oeuvre un carbone saturé,

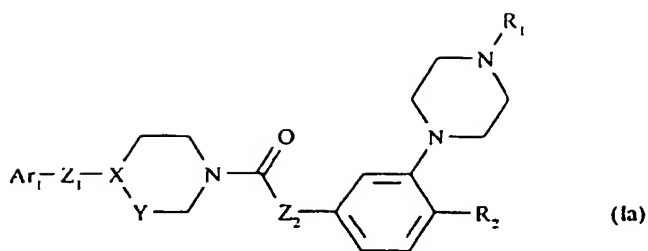
R₄ représente un reste alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, R'₄ représente un hydrogène ou un reste alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone
et leurs sels hydrates, solvates et bioprécurseurs physiologiquement
10 acceptables pour l'usage thérapeutique.

Les isomères géométriques et optiques des composés de formule générale (I) font également partie de la présente invention ainsi que leur mélange sous forme racémique.

15 Parmi les sels physiologiquement acceptables des composés de formule générale (I) sont inclus les sels obtenus par addition d'acides organiques ou inorganiques tels que les chlorohydrates, bromhydrates, sulfates, phosphates, benzoates, acétates, naphthoates, p-toluènesulfonates, méthanesulfonates, sulphamates, ascorbates, tartrates, citrates, oxalates,
20 maléates, salicylates, fumarates, succinates, lactates, glutarates, glutaconates.

L'expression "bioprécurseurs" telle qu'elle est utilisée dans la présente invention s'applique à des composés dont la structure diffère de celle des
25 composés de formule (I) mais qui, administrés à un animal ou à un être humain sont convertis dans l'organisme en un composé de formule (I).

Une classe particulièrement appréciée de composés de formule (I) correspond aux composés de formule (Ia)



dans laquelle Ar_1 , Z_1 , $X-Y$, Z_2 et R_1 sont définis comme dans la formule I et R_2 représente un radical CH_3 , OCH_3 ou un chlore.

5

Les composés de la présente invention peuvent être préparés par différentes méthodes qui seront dépendantes de la nature d' Ar_1 , Z_1 , X , Y , Z_2 et R_1 .

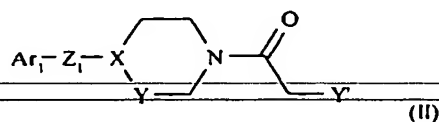
On comprendra que dans certaines réactions ou suites de réactions chimiques qui conduisent à la préparation de composés de formule générale (I) il soit nécessaire ou souhaitable de protéger des groupes sensibles éventuels dans les intermédiaires de synthèse afin d'éviter des réactions secondaires indésirables. Ceci peut être réalisé par l'utilisation (introduction et déprotection) des groupes protecteurs conventionnels tels que ceux décrits

15

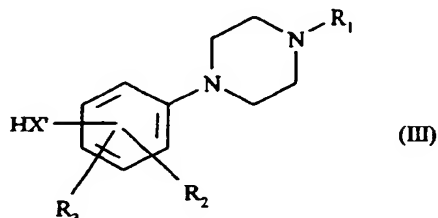
Les groupes protecteurs appropriés seront donc introduits et enlevés lors de l'étape la plus appropriée pour ce faire et en utilisant les méthodes et techniques décrites dans les références citées précédemment.

20

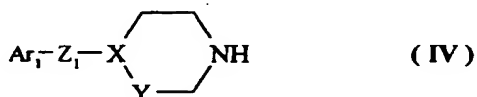
Les composés de formule générale (I) dans laquelle Ar_1 , Z_1 , $X-Y$, R_1 , R_2 , R_3 sont décrits comme précédemment et Z_2 représente $-CH_2O-$ ou $-CH_2NH-$ sont préparés par condensation d'un intermédiaire de formule (II) :



dans laquelle Ar_1 , Z_1 et $X-Y$ sont définis comme précédemment et Y' représente un groupe partant tel qu'un halogène (chlore, brome ou iode), un tosylate, un mésylate ou un triflate avec une aryl pipérazine de formule générale (III) :



dans laquelle X' représente O ou NH et R_1 , R_2 et R_3 sont décrits comme précédemment. La condensation des arylpipérazines de formule (III) avec
 10 les électrophiles de formule (II) est réalisée en présence d'une base organique ou inorganique telle que NaH, KH, DiPEA, DBU, pyridine, DMAP, K_2CO_3 , $CaCO_3$, Cs_2CO_3 , en présence éventuellement d'un iodure tel que NaI, KI, Bu_4NI , dans un solvant anhydre polaire tel que le THF, le DME, le n-butanol, le t-butanol, le DMF, le DMSO, la méthyléthylcétone, à
 15 une température comprise entre 20° et 80° . Les intermédiaires de formule générale (II) sont aisément préparés par condensation d'une amine cyclique de formule générale (IV)



dans laquelle Ar_1 , Z_1 , $X-Y$ sont définis comme précédemment et un chlorure d'acide de formule générale (V) :



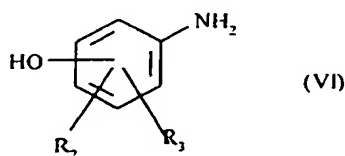
25

dans laquelle Y' est décrit comme précédemment en présence d'une base organique ou inorganique telle que la pyridine, la DiPEA, la DMAP, le DBU, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 ou $CaCO_3$ dans un solvant anhydre aprotique

polaire tel que le THF, le DMF, le DME, le DMSO ou la méthyléthylcétone à une température comprise entre - 10° C et 30° C.

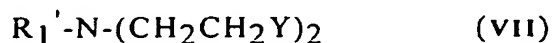
Les intermédiaires de formule générale (III) sont préparés par diverses méthodes et techniques bien connues de l'homme de métier pour la
5 préparation des arylpipérazines et dont le choix est dépendant de la nature de X' et de R₁, R₂, R₃. C'est ainsi que, dans le cas particulier où X' est un oxygène, les intermédiaires de formule (III) sont accessibles par condensation d'une arylamine de formule (VI) :

10



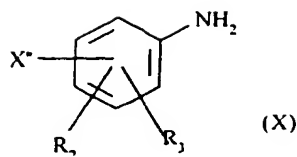
dans laquelle R₂ et R₃ sont définis comme précédemment avec un dérivé d'amine de formule (VII) :

15

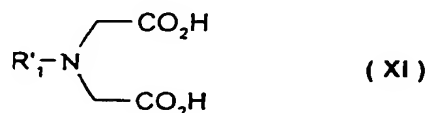


dans laquelle R₁' est équivalent à R₁ tel que défini comme précédemment ou R'₁
20 représente un groupe protecteur tel qu'un t-butoxycarbone ou un tosyl (qui sera transformé en R₁ ultérieurement) et Y représente un chlore, un brome, un iode, un tosylate ou un mésylate. Cette réaction est réalisée préférentiellement dans un solvant anhydre polaire tel que le DMF, l'acétonitrile, le THF, le n-butanol, le t-butanol ou le DMSO, généralement
25 à température de reflux du solvant utilisé, en présence d'une base organique ou inorganique généralement utilisée pour ce type de réaction, telle qu'un carbonate de potassium, de sodium ou de calcium.

Les composés de formule générale (III) dans lesquels X' représente NH sont
30 préparés par condensation d'une amine aromatique de formule générale (X)



dans laquelle R_2 et R_3 sont définis comme précédemment et X'' représente
 5 une fonction qui pourra ultérieurement être transformée en amine (telle que
 par exemple un groupe nitro) soit avec un dérivé de
 bis(halogénoéthyl)amine de formule (VII) dans les conditions décrites
 précédemment pour ce type de réaction, soit avec un acide aminé de formule
 10 générale (XI)



dans laquelle R'_1 est défini comme précédemment, en présence d'anhydride
 15 acétique, suivi de la réduction de la dicétopipérazine intermédiaire ainsi
 formée avec par exemple un borane. Dans les deux cas, le dérivé de formule
 (III) sera finalement obtenu après transformation du groupe représenté par
 X'' en amine. S'il s'agit d'un groupe nitro, cette transformation sera
 effectuée selon les méthodes et techniques bien connues de l'homme de
 20 métier pour transformer un nitroaromatique en un dérivé d'aniline telles que
 par exemple l'emploi de Nickel de Raney ou de catalyseur au rhodium en
 présence d'hydrazine, l'hydrogénation sur charbon-palladium à pression
 atmosphérique, ou encore l'utilisation de SnCl_2 ou de zinc.

25 Les composés de formule générale (I) dans laquelle Ar_1 , Z_1 , $X-Y$, R_1 , R_2 et
 R_3 sont décrits comme précédemment et Z_2 représente O ou NH sont
 préparés par condensation d'un intermédiaire de formule générale (III) dans
 laquelle X' représente O ou NH, et R_1 , R_2 et R_3 sont définis comme
 précédemment, et d'une amine cyclique de formule (IV) dans laquelle Ar_1 ,

Z_1 , X-Y sont définis comme précédemment, avec un dérivé de formule générale (XII) :



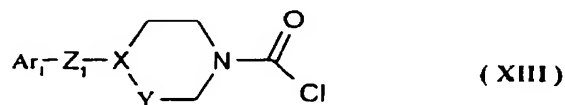
5 dans laquelle X_1 et X_2 , identiques ou différents représentent chacun un groupe partant tel qu'un halogène (en particulier le chlore), un groupe O-alkyle (en particulier le groupe OCCl_3), un groupe succinimyle, phtalyle ou imidazolyle. La méthode de la présente invention comprend également
10 l'utilisation de précurseurs ou analogues bien connus des réactifs de formule générale (XII). C'est ainsi et à titre d'exemple que la condensation des intermédiaires (III) et (IV) avec le phosgène peut être avantageusement effectuée à l'aide de diphosgène ou de triphosgène selon une procédure bien connue de l'homme de l'art.

15 Les méthodes et techniques choisies pour la mise en oeuvre de la préparation des composés de formule (I) dans laquelle Z_2 représente O ou NH par condensation des dérivés de formules (III) dans laquelle X' représente O ou NH et de dérivés de formule (IV) avec un réactif de formule
20 (XII) telles que le choix de l'ordre des réactifs, les temps de réaction, l'isolation et/ou la purification des intermédiaires, la température de la réaction à différentes étapes de la condensation, la nature du ou des solvants, la présence de co-réactifs (tels qu'une base organique ou inorganique, par exemple une amine tertiaire) ou de catalyseurs et le choix
25 du réactif (XII) (choix de X_1 et X_2) seront déterminés par la nature de Ar_1 , Z_1 , Z_2 (O ou NH), X-Y et R_1 .

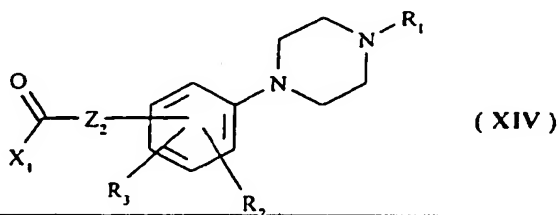
C'est ainsi que, une méthode particulièrement appréciée pour la préparation de dérivés de formule (I) dans laquelle $Z_2 = \text{NH}$ et Ar_1 , Z_1 , X-Y et R_1 , R_2 ,
30 R_3 sont définis comme précédemment, consiste à faire réagir un intermédiaire de formule (III) dans laquelle X' représente NH avec du triphosgène en présence d'une base telle que la triéthylamine dans un

solvant anhydre tel que le dichlorométhane et d'ajouter ensuite un composé de formule (IV) dans laquelle Ar_1 , Z_1 et $X-Y$ sont définis comme précédemment en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire.

- 5 Dans le cas de la préparation de dérivés de formule générale (I) dans laquelle Ar_1 , Z_1 , $X-Y$ et R_1 , R_2 , R_3 sont définis comme précédemment et Z_2 représente un oxygène, une méthode particulièrement appréciée consiste à condenser tout d'abord une amine cyclique de formule (IV) avec du triphosgène en présence de triéthylamine dans un solvant anhydre tel que le
- 10 dichlorométhane et d'isoler l'intermédiaire de formule générale (XIII) ainsi formé :



- 15 avant de le condenser avec un nucléophile de formule générale (III) dans laquelle X' représente un oxygène, en présence d'une base organique ou inorganique telle que NaH, KH, t-BuOK dans un solvant aprotique polaire tel que le THF ou le DMF.
- 20 Doivent également être considérées comme faisant partie de la présente invention les méthodes qui permettent de préparer les produits de formule (I) dans laquelle Z_2 représente O ou NH par condensation d'une amine cyclique de formule (IV) avec un dérivé de formule générale (XIV) :

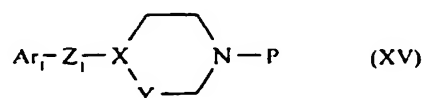


dans laquelle X_1 , R_1 , R_2 et R_3 sont définis comme précédemment et Z_2 représente O ou NH, en présence d'une base organique ou inorganique dans

un solvant polaire aprotique à une température comprise entre 20° et 100° C.

Les intermédiaires de formule générale IV dans laquelle Ar₁, Z₁ et X-Y sont
 5 définis comme précédemment sont préparées d'une manière générale par
 différentes méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art, telles
 que décrites par exemple dans les brevets DE 2801195, EP 7067 (800123),
 EP 12643 (800625), FR 2459795 (810116), EP 372776 (900613), FR
 2678270 (921231), FR 2675801 (921030), EP 580398 (940126), WO
 10 9401403 (940120) ainsi que les publications J. Med. Chem. **34**, 3011,
 (1991); J. Chem. Soc. Chem. Comm. **2**, 142, (1989); Tetrahedron **47**, 5161
 (1991); Synthesis **11**, 1023 (1991); Izobretaniya **37**, 89 (1992) et
 Tetrahedron Lett. **35**, 973, (1994).

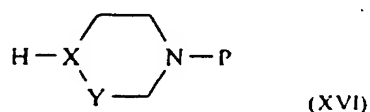
15 Une méthode particulièrement appréciée de la préparation des amines
 cycliques de formule (IV), dans le cadre de la présente invention, consiste à
 préparer ces dérivés à partir de précurseurs de formule générale XV.



20

dans laquelle Ar₁, Z₁ et X-Y sont définis comme précédemment et P
 représente un groupe protecteur habituellement utilisé pour protéger une
 amine secondaire tel que par exemple un benzyle, un benzyle dont
 l'aromatique est substitué, un acétyle, un trifluoroacétyle, un
 25 benzyloxycarbonyle ou un t-butoxycarbonyle. Les méthodes utilisées pour
 transformer le précurseur de formule générale (XV) en amine cyclique IV
 dépendra bien évidemment de la nature de P, et sont décrites dans
 "Protective Groups in Organic Synthesis" T.W. Greene, John Wiley & Sons,
 1981 ou encore "Protecting Group" P.J. Kocienski, Thieme Verlag, 1994. Il
 30 est bien entendu que le choix de la nature du groupe protecteur P sera
 déterminé en fonction des méthodes et techniques mises en oeuvre pour la
 préparation des intermédiaires de formule XV.

Dans le cas particulier où X-Y représente NCH₂, N ou NCH₂CH₂, une méthode particulièrement appréciée de préparation des composés de formule XV consiste à condenser un intermédiaire de formule XVI



5

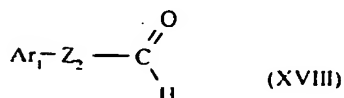
dans laquelle P représente un groupe protecteur d'une amine tel que décrit précédemment, avec un électrophile de formule XVII

10



dans laquelle Ar₁ et Z₁ sont définis comme précédemment et L représente un groupe partant. La nature de L et les conditions expérimentales utilisées pour réaliser cette condensation dépendront surtout de la nature de Z₁. C'est ainsi que, dans le cas où Z₁ représente -(CH₂)_n-, O(CH₂)_n-, CO(CH₂)_n, NH(CH₂)_n, NHCO(CH₂)_n, SO₂(CH₂)_n, NHSO₂(CH₂)_n; cette condensation pourra être réalisée entre un intermédiaire de formule (XVI) et un électrophile de formule XVII dans laquelle L sera choisi parmi Cl, Br, I, OTs, OMs, OTf, en présence d'une base organique (tel que par exemple une amine tertiaire) ou inorganique (tel que par exemple Cs₂CO₃, K₂CO₃ ou Na₂CO₃) dans un solvant anhydre polaire tel que le THF, le DME, le DMF ou le DMSO, l'isopropanol ou le t-butanol, à une température comprise entre 0°C et 80°C. Une méthode de préparation alternative mais particulièrement appréciée de ces mêmes dérivés de formule (XV) dans laquelle X représente un azote et Z₁ représente (CH₂)_n, NH(CH₂)_n, O(CH₂)_n, SO₂(CH₂)_n, NHSO₂(CH₂)_n ou NHCO(CH₂)_n consiste à condenser une amine cyclique de formule (XVI) dans laquelle X représente un azote avec un aldéhyde de formule XVIII :

30



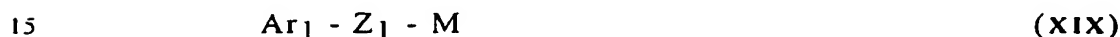
dans laquelle Ar_1 est défini comme précédemment et Z_2 représente un reste Z_1 tronqué d'un méthylène, dans les conditions bien connues sous l'appellation "amination reductrice" telles que par exemple celles décrites dans Synlett, 1079, 1995. Dans le cas où Z_1 représente $(CH_2)_nCO$,
5 $O(CH_2)_nCO$, $NH(CH_2)_nCO$, $CH = CHCO$, $CCCO$, CO ou $SO_2(CH_2)_nCO$, la condensation d'une amine cyclique de formule XVI sera effectuée avec un dérivé d'acide carboxylique de formule (XVII) dans laquelle L représente un chlore ou encore l'intermédiaire (XVII) représente une forme activée d'un acide carboxylique propice à la formation d'une amide par réaction avec une
10 amine par les méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art pour ce type de transformation. Dans le cas où Z_1 représente $NHSO_2$, SO_2 , $O(CH_2)_nSO_2$, $NH(CH_2)_nSO_2$ ou $(CH_2)_nSO_2$, les intermédiaires de formule (XVI) sont condensés avec des chlorures de sulfonyle de formule XVII dans laquelle L représente Cl, par les méthodes bien connues de l'homme de l'art
15 pour préparer une sulfonamide à partir d'un chlorure de sulfonyle et d'une amine.

Dans le cas des composés de formules (XV) dans laquelle Ar_1 , et P sont définis comme précédemment, X représente un azote et Z_1 représente OCO
20 ou $NHCO$, les méthodes de préparation consistent par exemple à condenser soit un phénol (Ar_1OH), soit une aniline (Ar_1NH_2) et une amine de formule (XVI) avec un réactif de formule XII par les méthodes et techniques décrites précédemment pour la préparation de carbamates et d'urées.

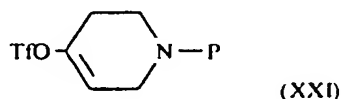
25 Dans le cas particulier où Ar_1Z_1 représente un tétrahydronaphtyle dont la liaison avec X met en oeuvre un carbone saturé et X représente un azote, une méthode appréciée de préparation d'intermédiaire de formule (XV) consiste à condenser la tétralone appropriée avec une amine cyclique de formule XVI, en présence d'acide p-toluène sulfonique dans un solvant tel que le
30 toluène à reflux, suivi de la réduction de l'énamine ainsi formée par exemple par hydrogénation catalytique sous pression d'hydrogène en présence de palladium ou oxyde de platine sur charbon.

Une méthode particulièrement appréciée de préparation des intermédiaires de formule (XV) dans laquelle X-Y représente NCH_2 , N ou NCH_2CH_2 et Z_1 représente $(\text{CH}_2)_n$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_n$, $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n$ consiste à réduire des amides de formule (XV) dans lesquelles Z_1 représente respectivement
 5 $(\text{CH}_2)_{n-1}\text{CO}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_{n-1}\text{CO}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_{n-1}\text{CO}$, $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_{n-1}\text{CO}$ par les méthodes connues pour permettre de réduire une amide en amine, telles que l'utilisation d'un hydrure d'aluminium (par exemple LiAlH_4) dans un solvant tel que le THF ou l'éther éthylique.

10 Les intermédiaires de formule générale (XV) dans laquelle Ar_1 et P sont définis comme précédemment et X-Y représente $\text{C}=\text{CH}$ et Z_1 représente $(\text{CH}_2)_n$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n$ ou $\text{CH}=\text{CH}$ sont préparés par couplage d'un organométallique de formules XIX ou XX



20 dans lesquels M représente ZnBr , SnR_3 où R représente un groupe alkyle tel qu'un butyle ou $\text{B}(\text{OR}')_2$ où R' représente un hydrogène ou un alkyle et M' représente Zn, avec un triflate vinylique de formule (XXI)



25 en présence d'un dérivé du palladium tel que par exemple $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, éventuellement d'une base telle qu'une amine tertiaire, un carbonate de potassium, sodium ou césium, de chlorure de lithium lorsque $\text{M} = \text{SnR}_3$ et dans un solvant aprotique polaire tel que le THF, le DME ou le DMF à une
 température comprise entre 20° et 80°C (cf "Organometallics in
 30 synthesis", M. Schlosser, John Wiley & son, 1994). Les triflates intermédiaires de formule XXI sont préparés par exemple par la méthode décrite dans Synthesis, 993, 1991.

Les intermédiaires de formule XV dans laquelle Z_1 représente un reste éthyne et X représente $C=CH$ sont préparés par couplage de triflates de formule XXI avec un acétylénique aromatique de formule XXII

5



en présence d'un catalyseur au palladium tel que $Pd(PPh_3)_4$ ou $PdCl_2(PPh_3)_2$, d'une base telle qu'une amine secondaire ou tertiaire, un carbonate de potassium, sodium ou césium et éventuellement d'iodure de cuivre dans un solvant polaire tel que le DMSO, le DMF, le THF (cf Organic Preparation and Procedures int., 27(2), 127-160, 1995).

Les intermédiaires de formule générale (XV) dans laquelle Ar_1 et P sont définis comme précédemment, X-Y représente $CH-CH_2$ et Z_1 représente $(CH_2)_n$, $O(CH_2)_n$ peuvent être préparés à partir des intermédiaires de formule générale (XV) dans laquelle Ar_1 et P sont définis comme précédemment, X-Y représente $C=CH$ et Z_1 représente $(CH_2)_n$, $O(CH_2)_n$, CC ou $CH=CH$ par réduction des liaisons doubles et triples par hydrogénation catalytique ($H_2, Pd/C$ par exemple).

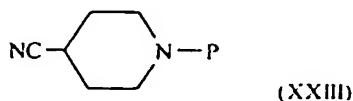
20

Les dérivés des formules XV dans laquelle Z_1 représente CO, $(CH_2)_nCO$ ou encore $O(CH_2)_nCO$ et X-Y représente $C=CH$, sont préparés par couplage d'un intermédiaire de formule XIX dans laquelle Z_1 est omis ou représente $(CH_2)_n$, $O(CH_2)_n$ et M représente SnR_3 où R représente un groupe alkyle avec un triflate de formule XXI, en présence d'un catalyseur au palladium tel que $Pd(PPh_3)_4$ éventuellement de chlorure de lithium et d'une base telle que le carbonate de potassium sous pression de monoxyde de carbone dans un solvant polaire tel que le THF selon la méthode décrite dans "Organometallics in synthesis", M. Schlosser, John Wiley & son, 1994.

30

Les intermédiaires de formule XV dans laquelle Z_1 représente CO et X-Y représente $CH-CH_2$ sont préparés par condensation d'un dérivé aromatique " Ar_1H " avec un chlorure d'acide, selon les méthodes et techniques connues

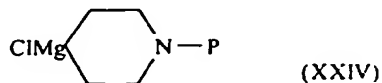
- sous le nom de réaction de Friedel-Craft, telles que par exemple décrites dans J. Med. Chem. 33, 903, 1990. Une méthode alternative (dont le choix dépendra essentiellement de la nature de Ar_1) de préparation de composés de formule XV dans laquelle Z_1 représente CO et X-Y représente CH-CH₂ consiste à condenser un dérivé organométallique Ar_1-M dans laquelle M représente MgCl, MgBr ou Li avec un nitrile de formule XXIII



10

dans un solvant anhydre polaire tel que l'éther éthylique, le THF ou le DME, à une température comprise entre - 20° C et 60° C, suivi de l'hydrolyse acide du milieu réactionnel.

- 15 Les intermédiaires de formule générale (XV) dans laquelle Z_1 représente $(CH_2)_n$, $O(CH_2)_n$, $NH(CH_2)_n$, $SO_2(CH_2)_n$ et X-Y représente CH-CH₂ peuvent également être préparés par condensation d'un nucléophile de formule générale XXIV



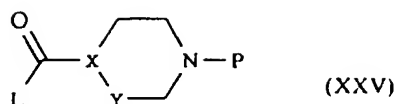
20

(dont une méthode de préparation est décrite dans le brevet US 4335127; 1982) avec un dérivé de formule XVII dans laquelle Z_1 représente $(CH_2)_n$, $O(CH_2)_n$, $SO_2(CH_2)_n$ et L est défini comme précédemment.

25

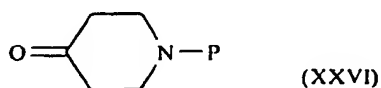
Dans le cas particulier où Z_1 représente OCO ou NHCO et X-Y représente CH-CH₂ ou C=CH, une méthode appréciée de préparation des intermédiaires de formule (I) consiste à condenser un phénol (Ar_1OH) ou une aniline (Ar_1NH_2) avec un dérivé de formule XXV

30



5 dans laquelle L et le carboxyle auquel il est attaché constituent la forme activée d'un acide carboxylique propice à la formation d'un amide ou d'un ester par condensation avec une amine ou un alcool par les méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art.

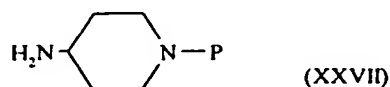
10 Dans le cas particulier où Z_1 représente NH et X-Y représente CH-CH₂, les intermédiaires de formule XV sont préparés par une réaction d'amination réductrice, utilisant par exemple NaBH₄ ou NaBH₃CN comme agent réducteur entre une aniline de formule Ar₁NH₂ et une pipéridone de formule XXVI



15

dans laquelle P est défini comme précédemment.

20 Dans les cas particuliers où X-Y représente CH-CH₂ et Z_1 représente CONH, SO₂NH, (CH₂)_nNH, CO(CH₂)_nNH ou O(CH₂)NH, les intermédiaires de formule XV sont préparés par condensation d'une amino piperidine de formule XXVII



25

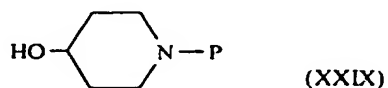
avec un électrophile de formule XXVIII



dans laquelle Z'_1 représente Z_1 tronqué du reste NH terminal et L est défini comme précédemment. Cette condensation sera effectuée par différentes techniques et méthodes qui dépendront de la nature de Z'_1 et L et qui sont similaires aux techniques et méthodes précédemment décrites pour la condensation des intermédiaires XVI et XVII (dans lequel X représente un azote). La réaction d'amination réductrice telle que décrite précédemment peut également être mise en oeuvre pour la préparation de composés de formule XV dans laquelle Z_1 représente $(CH_2)_n NH$, $O(CH_2)_n NH$ ou $SO_2(CH_2)_n NH$ à partir des amines de formule XXVII et d'aldéhyde respectivement de formules $Ar_1(CH_2)_{n-1}CHO$, $Ar_1O(CH_2)_{n-1}CHO$ ou $SO_2(CH_2)_{n-1}CHO$ ou à partir d'amines de formule $Ar_1(CH_2)_n NH_2$, $Ar_1O(CH_2)_n NH_2$ ou $Ar_1SO_2(CH_2)_n NH_2$ avec la pipéridone XXVI.

Les intermédiaires de formule XV dans laquelle Z_1 représente $CONH$ ou $NHCONH$ et X-Y représente $CH-CH_2$ sont préparés par condensation d'une aminopiperidine de formule XXVII et d'un phénol (Ar_1OH) ou d'une aniline (Ar_1NH_2) avec un électrophile de formule XII selon les méthodes et techniques décrites précédemment pour la préparation de carbamates ou d'urées.

Dans le cas particulier où Z_1 représente O et X-Y représente $CH-CH_2$, les intermédiaires de formule XV sont préparés par une réaction de Mitsunobu à partir d'un dérivé Ar_1OH et d'un dérivé hydroxylé de pipéridine de formule (XXIX)



dans laquelle P est défini comme précédemment.

Dans le cas particulier où X-Y représente $CH-CH_2$ et Z_1 représente $(CH_2)_n O$, $O(CH_2)_n O$, $NH(CH_2)_n O$, $CO(CH_2)_n O$ ou $SO_2(CH_2)_n O$, les intermédiaires de formule XV sont préparés par condensation d'une hydroxy pipéridine de formule (XXIX) avec un électrophile de formule (XXVIII)

dans lequel Z'_1 représente Z_1 tronqué d'un oxygène terminal et L représente un groupe partant tel qu'un halogène (chlore, brome ou iode), un tosylate, un mésylate ou un triflate. Cette condensation peut être réalisée en présence d'une base, organique (telle qu'une amine tertiaire, le t-butyrate de potassium ou encore le butyllithium) ou inorganique (par exemple, NaH, KH, Cs_2CO_3) dans un solvant anhydre polaire tel que le THF, le DME, le DMF, le DMSO, le t-butanol, à une température comprise entre -15°C et 80°C .

Les intermédiaires de formule XV dans laquelle Z_1 représente NHCOO et X-Y représente CH-CH_2 sont préparés par condensation d'un alcool de formule (XXIX) et d'un dérivé d'aniline (Ar_1NH_2) avec un réactif de formule XII selon les méthodes et techniques décrites précédemment pour la préparation d'un carbamate.

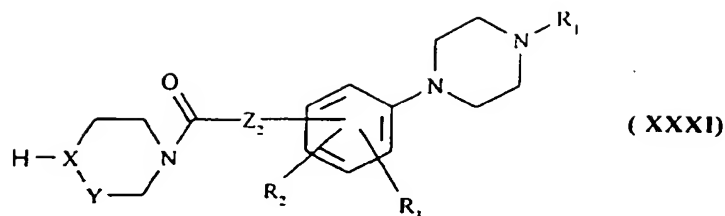
Les intermédiaires de formule XV dans lesquels Z_1 représente NHSO_2 , SO_2 , $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2$ ou $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2$ et X-Y représente CH-CH_2 sont préparés par condensation d'un chlorure de sulfonyle répondant à la formule XXX

20



avec un nucléophile de formule XXIV dans un solvant aprotique polaire tel que l'éther éthylique ou le THF à une température comprise entre 0° et 60°C .

Doivent être également considérées comme faisant partie de la présente invention, des méthodes de synthèse alternatives des composés de formule (I) dans laquelle X-Y représente NCH_2 , N, NCH_2CH_2 qui consistent à condenser des intermédiaires de formule générale (XXXI)



dans laquelle Z_2 , R_1 , R_2 et R_3 sont définis comme précédemment avec un électrophile de formule (XVII) dans laquelle Z_1 et L sont définis comme
 5 précédemment et ceci, selon les méthodes et techniques décrites précédemment pour la condensation de XVI avec XVII et dont le choix dépendra essentiellement de la nature de Z_1 .

Dans le cas particulier des composés de formule (I) avec $X = N$ et $Z_1 = OCO$ ou $NHCO$, une méthode alternative de préparation consiste à faire réagir un
 10 phénol de formule Ar_1OH ou une amine de formule Ar_1NH_2 et une amine de formule (XXXI) définie comme précédemment avec un composé de formule (XII) par les méthodes et techniques décrites précédemment pour la préparation de carbamates et d'urées.

Dans le cas particulier des composés de formule générale (I) dans laquelle
 15 R_1 représente un hydrogène, il est préférable de mettre en oeuvre, pour certaines réactions qui le nécessitent, des intermédiaires réactionnels dans lesquels R_1 représente un groupe protecteur tel que par exemple un t-butoxycarbonyl (BOC) qui sera introduit préalablement par condensation de l'intermédiaire approprié dans lequel $R_1 = H$ avec un réactif adéquat tel que
 20 $(BOC)_2O$, $BOC-ON = C(CN)-Ph$, $BOC-ONH_2$. Ceci permettra de préparer, selon les méthodes et techniques présentées préalablement, des intermédiaires de formule générale (I) dans lesquels $R_1 = BOC$ et de transformer ces intermédiaires en produits finaux de formule générale (I) dans lequel $R_1 = H$ après déprotection du t-butoxycarbonyl selon les
 25 méthodes et techniques bien connues pour ce type de transformation telle que l'utilisation d'acide (HCl , CF_3CO_2H , H_2SO_4) en milieu organique.

Doivent également être considérées comme faisant partie intégrale de la présente invention toutes les méthodes qui permettent de transformer un

dérivé de formule (I) en un autre dérivé de formule (I) dans laquelle au moins un des substituants Ar_1 , Z_1 , $X-Y$, Z_2 , R_1 , R_2 ou R_3 sont différents, par les méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art. C'est ainsi, et à titre d'exemple, que les dérivés de formule générale (I) dans
5 lesquels Ar_1 représente un phényle substitué par un groupe NO_2 peuvent être transformés en dérivés de formule (I) dans lesquels Ar_1 représente un phényle substitué en même position par un groupe NH_2 par les méthodes et techniques bien connues pour ce type de réduction telles que décrites par exemple dans "Comprehensive Organic Transformation", p. 412 ; R. C.
10 Larock, VCH, 1989, parmi lesquelles on peut citer l'hydrogénation atmosphérique catalysée au palladium sur charbon, l'utilisation du $SnCl_2$, de zinc, de Ni de Raney ou encore de catalyseur au rhodium en présence d'hydrazine. Les composés de formule générale (I) dans lesquels Ar_1 représente un aromatique substitué par un groupement NH_2 peuvent eux
15 aussi être transformés en de nombreux autres dérivés de formule (I) tels que des dérivés dans lesquels Ar_1 représente un aromatique substitué par NR_4R_4' , $NHCOR_4$, $NHCO_2R_4$, $NHCOR_4$, $NHSO_2R_4$, $NHSO_2OR_4$, $NHSO_2NR_4R_4'$ par les méthodes et techniques bien connues pour transformer une amine aromatique en amide, carbonate, urée, sulfonamide, sulfonate ou sulfonylurée.
20

Lorsque l'on désire isoler un composé selon l'invention à l'état de sel, par exemple de sel par addition avec un acide, on peut y parvenir en traitant la base libre de formule générale (I) par un acide approprié de préférence en
25 quantité équivalente, ou par le sulfate de créatinine dans un solvant approprié.

Lorsque les procédés décrits ci-dessus pour préparer les composés de l'invention donnent des mélanges de stéréoisomères, ces isomères peuvent
30 être séparés par des méthodes conventionnelles telles que la chromatographie préparative.

Lorsque les nouveaux composés de formule générale (I) possèdent un ou plusieurs centres asymétriques, ils peuvent être préparés sous forme de mélange racémique ou sous forme d'énantiomères que ce soit par synthèse énantiosélective ou par résolution. Les composés de formule (I) possédant
5 au moins un centre asymétrique peuvent par exemple être séparés en leurs énantiomères par les techniques habituelles telles que la formation de paires diastéréomériques par formation d'un sel avec un acide optiquement actif tel que l'acide (+)-di-*p*-toluoyl-l-tartrique, l'acide (+)-camphorsulfonique, l'acide (-)-camphorsulfonique, l'acide (+)-phénylpropionique, l'acide (-)-
10 phénylpropionique, suivie par cristallisation fractionnée et régénération de la base libre. Les composés de formule (I) dans lesquels R₁ est un hydrogène comprenant au moins un centre asymétrique peuvent également être résolus par formation d'amides diastéréomériques qui sont séparés par chromatographie et hydrolysés pour libérer l'auxiliaire chiral.

15

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

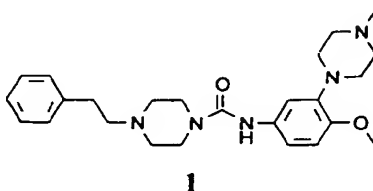
Les spectres RMN du proton ont été enregistrés sur un appareil Brücker AC 200 . Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm et les abréviations
20 suivantes ont été utilisées : "s" pour singulet; "se" pour singulet élargi, "d" pour doublet, "dd" pour doublet de doublet, "t" pour triplet, "q" pour quadruplet, "sx" pour sextuplet, "m" pour multiplet, "M" pour massif.

Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil Nicolet 510P. Les bandes d'absorption sont données en cm⁻¹.

25 Les analyses élémentaires ont été réalisées sur un appareil Fisons EA 1108.

EXEMPLE 1

Difumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-phénéthylpipérazin-1-ylamide



Une solution de 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline pouvant être préparée selon la méthode décrite dans le brevet européen 0533266-11 (500mg, 2.26mmol) et de triéthylamine (315μl, 2.27mmol) dans le dichlorométhane (10ml) est cannulée lentement sur une solution de triphosgène (225mg, 0.76mmol) dans le dichlorométhane (30ml) sous atmosphère d'azote. Pendant cette opération, le mélange réactionnel est refroidi avec un bain de glace. Il est ensuite ramené à température ambiante pendant 20mn avant l'ajout de la 4-phénéthylpipérazine (430mg, 2.26mmol) et la triéthylamine (315μl, 2.27mmol) diluées dans le dichlorométhane (10ml). Après 2 h à température ambiante, le mélange est dilué avec de l'eau puis extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées une fois avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 831mg (Rdt : 84%)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour: C₂₅H₃₅N₅O₂-2C₄H₄O₄

Calculées: C 59.18 ; H 6.47 ; N 10.46 ; *Expérimentales:* C 58.75 ; H 6.53 ; N 10.40

Masse : 438 (MH⁺), 248, 191, 136

5

IR (KBr): 3400,3028,1707,1639,1508

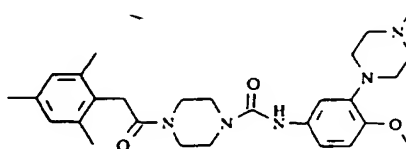
RMN 1H (DMSO) : 2.42-2.48 (m,9H); 2.74 (M,6H); 3.00 (M,4H); 3.35 (M,4H); 3.71 (s,3H); 6.57 (s,4H); 6.79 (d,1H); 7.09-7.31 (m,7H); 8.29 (s,1H).

10

Point de fusion : 120°C

EXEMPLE 2

15 **Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(2,4,6-triméthylbenzylcarbonyl)pipérazin-1-ylamide**



2

20

Composé 2a : 1-(2,4,6-triméthylbenzylcarbonyl)-4-(*tert*-butyloxycarbonyl) pipérazine

Une solution de *tert*-butyloxycarbonylpipérazine (1.05 g, 5.61 mmol) et d'acide mésitylacétique (1.0g, 5.61mmol) dans le dichlorométhane
25 (50ml) est agitée pendant trois jours à température ambiante en présence du chlorhydrate de la 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (1.08g, 5.61mmol), de triéthylamine
(800ml, 5.61mmol) et de 4-diméthylaminopyridine (une pointe de spatule). Après dilution dans l'eau, le mélange est extrait trois fois à
30 l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de

magnésium, filtrées et concentrées. Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

5 *Masse obtenue* : 1.7g (Rdt : 88%)

RMN ¹H (CDCl₃) : 1.45 (s,9H); 2.18 (s,6H); 2.23 (s,3H); 3.43 (M,4H); 3.56 (M,4H); 3.61 (s,2H); 6.83 (s,2H).

10 **Composé 2b**: 1-(2,4,6-triméthylbenzylcarbonyl)pipérazine

L'acide trifluoroacétique (4.9ml) est additionné lentement à une solution du composé 2a (1.7g;4.91mmol) dans le dichlorométhane (25ml) maintenue à 0°C. Le mélange réactionnel est ensuite ramené à
15 température ambiante et la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Après 1 h, la réaction est complétée. L'acide trifluoroacétique est neutralisé avec une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium
20 séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/10/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 1.08 g (Rdt : 89 %)

25

RMN ¹H (CDCl₃) : 1.25 (se,1H); 2.22 (s,6H); 2.25 (s,3H); 2.86 (M,4H); 3.61 (M,6H); 6.85 (s,2H).

Composé 2 : Le composé 2 est préparé suivant la procédure décrite

~~30 dans l'exemple 1 à partir des réactifs suivants : triphosgène~~

(204mg,0.69mmol) ; 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (555mg,2.06mmol) ; triéthylamine (290µlx2,2.06mmolx2) ; 1-(2,4,6-

triméthylbenzylcarbonyl)pipérazine (2b) (506mg, 2.06mmol) ;
dichlorométhane (40ml).

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (92/8/1)
puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

5

Masse obtenue : 756 mg (Rdt : 75 %)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide
fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est
10 cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour: $C_{28}H_{39}N_5O_3 \cdot C_4H_4O_4$

Calculées: C 63.04 ; H 7.11 ; N 11.49 ; *Expérimentales*: C 62.91 ; H
7.46 ; N 11.12

15

Masse (DCI/ NH_3) : 494 (MH⁺), 248, 222

IR (KBr): 3440, 3315, 3012, 2907, 2861, 1637, 1512, 1439, 1222

20 *RMN ¹H* (DMSO) : 2.10 (s, 6H); 2.18 (s, 3H); 2.32 (s, 3H); 2.62 (M, 4H);
2.97 (M, 4H); 3.47 (M, 8H); 3.65 (s, 2H); 3.71 (s, 3H); 6.55 (s, 2H); 6.80
(m, 3H); 7.04 (m, 2H); 8.37 (s, 1H).

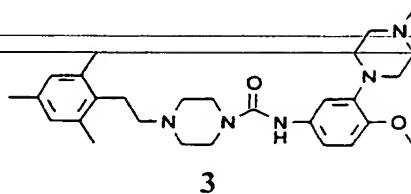
Point de fusion : 197°C

25

EXEMPLE 3

Difumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(2,4,6-triméthylphénéthyl)pipérazin-1-ylamide

30



Composé 3a : 1-(2,4,6-triméthylphénéthyl)pipérazine

A une suspension du composé **2b** (551mg, 2.24mmol) dans l'éther
5 éthylique (10ml) est ajoutée lentement une solution d'hydru-
de lithium et d'aluminium (3.4ml d'une solution 1M dans l'éther
éthylique, 3.4mmol). Après 1/2h, le mélange réactionnel est neutralisé
lentement par une solution 3M de soude puis filtré sur Célite. Les
phases sont séparées et la phase organique est séchée sur sulfate de
10 magnésium, filtrée et concentrée. Le brut est purifié par
chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de
dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 413mg (Rdt : 79%)

15

RMN ¹H (CDCl₃) : 1.67 (s, 1H); 2.25 (s, 3H); 2.31 (s, 6H); 2.36-2.45
(m, 2H); 2.55 (M, 4H); 2.78-2.87 (m, 2H) ; 2.96 (t, 4.9Hz, 4H); 6.84
(s, 2H).

20 **Composé 3** : Le composé **3** est préparé suivant la procédure décrite
dans l'exemple **1** à partir des réactifs suivants : triphosgène
(172mg, 0.58mmol) ; 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline
(384mg, 1.74mmol) ; triéthylamine (244µl x 2, 1.74mmol x 2); 1-(2,4,6-
triméthylphénéthyl)pipérazine (**3a**) (403mg, 1.74mmol) ;
25 dichlorométhane (40ml).

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (92/8/1)
puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 792 mg (Rdt : 95 %)

30

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide
fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est
cristallisé dans l'éther.

Analyse Elémentaire pour: $C_{28}H_{41}N_5O_2 \cdot 2C_4H_4O_4 \cdot 0.64H_2O \cdot 0.5C_4H_{10}O$

Calculées: C 60.02 ; H 7.33 ; N 9.21 ; *Expérimentales:* C 59.87 ; H 7.26 ; N 9.18

5

Masse (DCI/NH₃) : 480(MH⁺), 248, 233, 136

IR (KBr) : 3440, 2914, 1683, 1643, 1512, 1262, 985

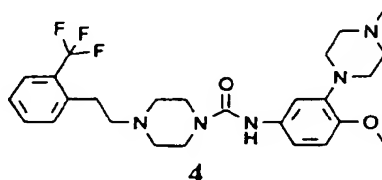
10 *RMN 1H (DMSO) :* 2.16 (s, 3H); 2.23 -s, 6H); 2.40 (M, 5H); 2.49 (M, 4H); 2.74 (M, 6H); 3.00 (M, 4H); 3.45 (M, 4H); 3.72 (s, 3H); 6.58 (s, 4H); 6.80 (m, 3H); 7.05 (m, 2H); 8.29 (s, 1H).

Point de fusion : 103°C

15

EXEMPLE 4

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(2-trifluorométhylphénéthyl)pipérazin-1-ylamide



20

Composé 4a : 1-(2-trifluorométhylbenzylcarbonyl)-4-(tert-butylloxycarbonyl) pipérazine

25

Le composé 4a est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 2a à partir des réactifs suivants : acide (2-trifluorométhylphényl)acétique (1.14g, 5.56mmol); 1-tert-

butyloxy-carbonyl-pipérazine (1.04g, 5.56mmol); chlorhydrate de la 1-(3-

30 diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (1.07g, 5.56mmol); 4-diméthylaminopyridine (une pointe de spatule); dichlorométhane (50ml). Le brut est engagé directement dans l'étape suivante.

Masse obtenue : 1.92g (Rdt : 93%)

RMN 1H (CDCl₃) : 1.43 (s,9H); 3.40 (M,6H); 3.62 (M,2H); 3.86 (s,2H); 7.35 (te,7.5Hz,2H); 7.50 (d,7.6Hz,1H); 7.63 (d,7.5Hz,1H).

5

Composé 4b: 1-(2-trifluorométhylbenzylcarbonyl)pipérazine

Le composé 4b est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 2b à partir des réactifs suivants : composé 4a
10 (1.92g,5.15mmol); acide trifluoroacétique (4.7ml),dichlorométhane (25ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 866 mg (Rdt : 62%)

15

RMN 1H (CDCl₃) : 2.75-2.88 (m,4H); 3.41 (t,4.4Hz,2H); 3.64 (t,4.9Hz,2H); 3.87 (s,2H); 7.36 (M,2H); 7.50 (d,7.4Hz,1H); 7.65 (de,8.9Hz,1H).

20 **Composé 4c: 1-(2-trifluorométhylphénéthyl)pipérazine**

Le composé 4c est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 3a à partir des réactifs suivants : composé 4b
(866mg,3.18mmol); hydru de lithium et d'aluminium (4.8ml d'une
25 solution 1M dans l'éther éthylique,4.8mmol); éther éthylique (15ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 385mg (Rdt : 45%)

30

RMN 1H (CDCl₃) : 1.84 (se,1H); 2.53 (M,6H); 2.92 (M,6H); 7.24-7.62 (m,4H).

Composé 4 : Le composé 4 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : triphosgène (150mg, 0.50mmol) ; 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (310mg, 1.19mmol) ; pyridine (130µl x 2, 1.64mmol x 2) ; 1-(2-trifluorométhylphénéthyl)pipérazine (**4c**) (385mg, 1.19mmol) ; dichlorométhane (40ml).

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (80/20/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

10 *Masse obtenue* : 423 mg (Rdt : 70 %)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

15

Analyse Élémentaire pour: $C_{26}H_{34}F_3N_5O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.55H_2O$

Calculées: C 57.05 ; H 6.24 ; N 11.09 ; *Expérimentales:* C 56.92 ; H 6.35 ; N 10.80

20

IR (KBr) : 3422, 2952, 2838, 1642, 1508

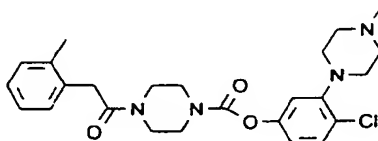
RMN ¹H (DMSO) : 2.40 (s, 3H); 2.51 (M, 6H); 2.72 (M, 4H); 3.01 (M, 6H); 3.45 (M, 4H); 3.74 (s, 3H); 6.59 (s, 2H); 6.81 (d, 8.7Hz, 1H); 7.08 (m, 2H); 7.40-7.72 (m, 4H); 8.31 (s, 1H).

25

Point de fusion : 124°C

EXEMPLE 5

Fumarate du 4-(2-méthylbenzylcarbonyl)pipérazin-1-yloate de [4-chloro-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)]phényle



5

5

Composé 5a : 1-(2-méthylbenzylcarbonyl)-4-(*tert*-butyloxycarbonyl) pipérazine

- 10 Le composé 5a est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 2a à partir des réactifs suivants : acide *o*-tolylacétique (500mg,3.3mmol); 1-*tert*-butyloxycarbonylpipérazine (620mg,3.3mmol); chlorhydrate de la 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (688mg,3.3mmol); triéthylamine (460ml,3.3mmol);
- 15 4-diméthylaminopyridine (une pointe de spatule); dichlorométhane (30ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (100/0/1) puis (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 803mg (Rdt : 76%)

20

Analyse Élémentaire pour: C₁₈H₂₆N₂O₃

Calculées: C 67.90 ; H 8.23 ; N 8.80 ; *Expérimentales*: C 67.49 ; H 8.21 ; N 8.74

25 *IR (KBr)* : 2972,2913,1701,1636

RMN 1H (CDCl₃) : 1.42 (s,9H); 2.25 (s,3H); 3.36 (M,6H); 3.60 (M,2H); 3.73 (s,2H); 7.05-7.15 (m,4H).

Composé 5b: 1-(2-méthylbenzylcarbonyl)pipérazine

Le composé 5b est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 2b à partir des réactifs suivants : composé 5a (765mg,2.4mmol); acide trifluoroacétique (2.2ml),dichlorométhane (12ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 436 mg (Rdt : 83%)

10

Analyse Élémentaire pour: C₁₃H₁₈N₂O

Calculées: C 69.80 ; H 8.38 ; N 12.52 ; *Expérimentales*: C 69.93 ; H 8.44 ; N 12.44

15 *RMN 1H (CDCl₃)* : 2.26 (s,3H); 2.71 (t,4.8Hz,2H); 2.83 (t,5.1Hz,2H); 3.37 (t,5.0Hz,2H); 3.64 (t,5.1Hz,2H); 3.66 (s,2H); 4.75 (s,1H); 7.14 (m,4H).

20 **Composé 5c : 1-chlorocarbonyl-4-(2-méthylbenzylcarbonyl)pipérazine**

Une solution du composé 5b (300mg,1.37mmol) et de pyridine (110ml,1.37mmol) dans le dichlorométhane (10ml) est cannulée lentement sur une solution de triphosgène (136mg,0.46mmol) dans le dichlorométhane (10ml) maintenue à 0°C. Le mélange est ensuite ramené à température ambiante et laissé 1/2h avant d'être dilué avec de l'eau. La phase organique est alors lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (40/60) d'éther de pétrole/acétate d'éthyle.

30

Masse obtenue : 261mg (Rdt : 67%)

IR (KBr) : 2923,2890,1721,1643

RMN ¹H (CDCl₃) : 2.26 (s,3H); 3.45-3.71 (M,8H); 3.68 (s,2H); 7.12 (m,4H).

5

Composé 5 : Une solution de 4-chloro-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phénol préparé suivant la méthode décrite dans le brevet français n° 9408981 (211mg,0.93mmol) dans le tétrahydrofurane (4ml) est cannulée sur une suspension d'hydrure de sodium
10 (50%,49mg,1.02mmol) dans le tétrahydrofurane (10ml) maintenue à 0°C. Le mélange réactionnel est ensuite ramené à température ambiante et agité pendant 20mn. Après ce temps, une solution du composé 5c (261mg,0.93mmol) est additionnée et le mélange est agité pendant encore 1h. Il est dilué avec de l'eau et extrait trois fois avec de l'acétate
15 d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

20 *Masse obtenue : 394 mg (Rdt : 90 %)*

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

25

Analyse Élémentaire pour: C₂₅H₃₁ClN₄O₃-C₄H₄O₄

Calculées: C 59.33 ; H 6.01 ; N 9.54 ; Expérimentales: C 59.43 ; H 6.05 ; N 9.56

30 *Masse (DCI/NH₃) : 471(MH⁺),437,339,219,136*

IR (KBr) : 3450,3009,2927,2853,1698,1646,1428,1242

RMN ^1H (DMSO) : 2.21 (s,3H); 2.33 (s,3H); 2.63 (M,4H); 3.01 (M,4H); 3.45 (M,2H); 3.60 (M,6H); 3.74 (s,2H); 6.60 (s,2H); 6.85 (dd, 2.7 et 8.7 Hz,1H); 6.95 (d,2.6 Hz,1H); 7.07-7.16 (m,4H); 7.41 (d,8.6 Hz,1H).

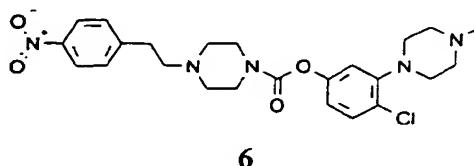
5

Point de fusion : 189°C

EXEMPLE 6

Hémifumarate du 4-(4-nitrophénéthyl)pipérazin-1-yloate de [4-chloro-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)]phényle

10



15 **Composé 6a** : 1-(4-nitrophénéthyl)pipérazine

Une solution de bromure de 4-nitrophénéthyle (1.58g;6.52mmol) est agitée pendant deux heures à température ambiante en présence de pipérazine (2.81g; 32.6mmol) et de carbonate de césium (3.19g;9.8mmol) dans le DMF (60ml) . Le mélange réactionnel est ensuite concentré, puis repris dans l'eau et extrait trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un gradient de (95/5/1) à (85/15/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque

20

25

Masse obtenue : 1.046 g (Rdt : 68 %)

30 Analyse Élémentaire pour: $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$

Calculées: C 61.26 ; H 7.28 ; N 17.86 ; *Expérimentales*: C 61.10 ; H 7.27 ; N 17.53

IR (KBr) : 3266,2950,2815,1516,1344

5

RMN ¹H (CDCl₃) : 1.85 (s, 1H), 2.47 (m, 4H), 2.56 (m, 2H), 2.87 (m, 6H,), 7.33 (d, 8.6Hz, 2H), 8.11 (d, 8.7Hz, 2H).

Composé 6b : 1-chlorocarbonyl-4-(*p*-nitrophénéthyl)pipérazine

10

Le composé 6b est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 5c à partir des produits suivants : 1-(4-nitrophénéthyl)pipérazine (397mg,1.69 mmol), triphosgène (168 mg,0.57 mmol), pyridine (137ml,1.69mmol), dichlorométhane (30ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (100/1) de dichlorométhane/ammoniaque puis (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque .

20

Masse obtenue : 216mg (Rdt : 43%)

IR (KBr) : 2940,2810,1730,1508,1340

Masse : 298 (MH⁺).

25 *RMN ¹H (CDCl₃)* : 2.57 (M, 4H), 2.69 (t,7.4Hz, 2H), 2.93 (t,7.4Hz,2H), 3.67 (M, 2H), 3.76 (M, 2H), 7.37 (d,8.6Hz, 2H,), 8.16 (d,8.6Hz, 2H).

Composé 6 :

30 ~~Le composé 6 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 5 à partir des réactifs suivants : 4-chloro-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phénol (148 mg,0.66 mmol), composé 6b (195mg,0.66mmol),~~
~~hydrure de sodium (50%, 34.6mg,0.72mmol), THF (17ml). Le brut~~

réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque .

Masse obtenue : 273 mg (Rdt : 85%).

5

Analyse élémentaire pour $C_{24}H_{30}ClN_5O_4 \cdot 0.5C_4H_4O_4 \cdot 0.2H_2O$
calculée C 56.78 H 5.94 N 12.73 Cl 6.45 ; expérimentale C 56.79 H 5.89 N 12.28 Cl 6.22.

10

Masse (DCI/NH₃) : 488 (MH⁺).

IR (KBr) : 2924,2834,1789,1518,1342.

15

RMN ¹H (DMSO) : 2.28 (s,3H), 2.5 (m,8H), 2.63 (t,7.7Hz,2H), 2.92 (t,7.6Hz,2H), 2.96 (M,4H), 3.42 (M,2H), 3.55 (M,2H), 6.60 (s,1H), 6.82 (dd,2.6 et 8.6Hz,1H), 6.90 (d,2.6Hz,1H), 7.39 (d,8.5Hz,1H), 7.55 (d,8.7Hz, 2H), 8.16 (d, 8.7Hz, 2H).

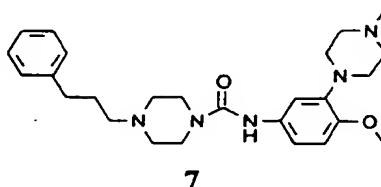
Point de fusion : 184 °C.

20

EXEMPLE 7

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(3-phénylpropan-1-yl)pipérazin-1-ylamide

25



Composé 7a : N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-tert-butyloxycarbonylpipérazin-1-ylamide

30

Le composé 7a est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple 1 à partir des réactifs suivants : triphosgène (2.21g,7.75mmol) ; 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (4.94g,22.36mmol) ; pyridine (1.81mlx2,22.36mmolx2) ; 1-(*tert*-butyloxycarbonyl)pipérazine (4.16g, 22.36mmol) ; dichlorométhane (200ml).

Masse obtenue : 9.55g (Rdt brut : 99%)

10 *RMN 1H (CDCl₃)* : 1.43 (s,9H); 2.55 (s,3H); 2.90 (M,4H); 3.16 (M,4H); 3.42 (M,8H); 3.77 (s,3H); 6.71 (d,10.1Hz,1H); 6.93 (d,2.3Hz,1H); 7.18 (m,1H); 7.44 (s,1H).

Composé 7b: N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-pipérazin-1-ylamide
15

Le composé 7b est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 2b à partir des réactifs suivants : composé 7a (9.55g,22mmol); acide trifluoroacétique (15ml),dichlorométhane (150ml). Après la neutralisation de l'acide trifluoroacétique, les deux phases sont évaporées sous pression réduite puis le brut obtenu est filtré sur silice avec un mélange (60/40/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

25 *Masse obtenue* : 6.06g (Rdt: 83%)

RMN 1H (DMSO): 2.22 (s,3H); 2.45 (M,4H); 2.67 (M,4H); 2.93 (M,4H); 3.32 (M,4H); 3.72 (s,3H); 6.78 (d,8.6Hz,1H); 7.01-7.09 (m,2H); 8.18 (s,1H).

30

Composé 7 : Le composé 7 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 6a à partir des réactifs suivants : composé 7b (587mg,1.76mmol); 1-bromo-3-phénylpropane (330ml,2.11mmol);

carbonate de césium (860mg, 2.64mmol); diméthylformamide (20ml). le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (91/9/1) de (dichlorométhane/méthanol/ammoniaque). Deux produits sont isolés.

- 5 * Composé le moins polaire : N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(3-phénylpropan-1-yloxy-carbonyl)pipérazin-1-ylamide

Masse obtenue : 187mg (Rdt : 24%)

- 10 *RMN 1H (CDCl₃)* : 1.99 (m, 2H); 2.41 (M, 3H); 2.71 (M, 6H); 3.14 (M, 4H); 3.48 (M, 8H); 3.83 (s, 3H); 4.14 (t, 6.5Hz, 2H); 6.33 (s, 1H); 6.77 (d, 8.6Hz, 1H); 6.93-7.01 (m, 2H); 7.16-7.28 (m, 5H).

* Composé le plus polaire : composé 7

15

Masse obtenue : 300mg (Rdt : 38%)

Analyse Élémentaire pour: C₂₆H₃₇N₅O₂·1.2C₄H₄O₄·0.5H₂O

- 20 *Calculées*: C 61.67 ; H 7.19 ; N 11.67 ; *Expérimentales*: C 61.54 ; H 7.57 ; N 11.69

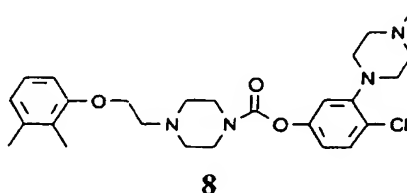
IR (KBr): 3435, 3026, 2938, 2838, 1649, 1508

- 25 *RMN 1H (DMSO)* : 1.76 (m, 2H); 2.37 (M, 9H); 2.56-2.68 (M, 6H); 2.99 (M, 4H); 3.42 (M, 4H); 3.73 (s, 3H); 6.58 (s, 2.4H); 6.79 (d, 8.7Hz, 1H); 7.04-7.09 (m, 2H); 7.20-7.32 (m, 5H); 8.08 (s, 1H).

Point de fusion : 164°C

EXEMPLE 8

Difumarate du 4-[2-(2,3-diméthylphényloxy)éthane-1-yl]pipérazin-1-yloate de [4-chloro-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)]phényle



Composé 8a : 2-chloro-1-(4-*tert*-butyloxycarbonylpipérazin-1-yl)éthanone

Le chlorure de chloroacétyle (2.42ml,30.4mmol) est ajouté goutte à goutte à une solution de 1-*tert*-butyloxycarbonylpipérazine (5.15g,27.6mmol) et de carbonate de calcium (8.34g,83.4mmol) dans la méthyléthylcétone (60ml) refroidie à 0°C. Le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 1 h 30 puis il est filtré sur Célite. La Célite est rincée plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle et une solution de soude 3M. Les deux phases du filtrat sont ensuite séparées et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée pour donner le produit attendu.

Masse obtenue : 4.07g (Rdt : 56%)

RMN 1H (DMSO) : 1.41 (s,9H); 3.36-3.64 (M,8H); 4.03 (s,2H).

Composé 8b : 2-(2,3-diméthylphényloxy)-1-(4-*tert*-butyloxycarbonylpipérazin-1-yl)éthanone

Le composé **8b** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **6a** à partir des réactifs suivants : composé **8a** (1.33g,5.07mmol); 2,3-diméthylphénol (620mg,5.07mmol); carbonate de césium (3.3g,10.1mmol); diméthylformamide (20ml). Le mélange est agité pendant 12h. Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (91/9/1) de (dichlorométhane/méthanol/ammoniaque).

Masse obtenue : 1.95g (Rdt quantitatif)

RMN 1H (CDCl₃) : 1.41 (s,9H); 2.11 (s,3H); 2.21 (s,3H); 3.37 (M,4H);
3.52 (M,4H); 4.62 (s,2H); 6.62 (d,7.6Hz,1H); 6.75 (d,7.4Hz,1H); 6.98
5 (t,7.8Hz,1H).

Composé 8c: 2-(2,3-diméthylphényloxy)-1-(pipérazin-1-yl)éthanone

Le composé **8c** est préparé suivant la même procédure que celle décrite
10 pour le composé **2b** à partir des réactifs suivants : composé **8b**
(1.95g,5.07mmol); acide trifluoroacétique (5.0ml), dichlorométhane
(25ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange
(90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

15 *Masse obtenue* : 991mg (Rdt : 79%)

RMN 1H (CDCl₃) : 2.18 (s,3H); 2.27 (s,3H); 2.85 (t,5.1Hz,4H); 3.60
(M,4H); 4.67 (s,2H); 6.73 (d,8.2Hz,1H); 6.81 (d,7.5Hz,1H); 7.05
(t,7.9Hz,1H).

20

Composé 8d: 1-(2,3-diméthylphényloxyéthan-1-yl)pipérazine

Le composé **8d** est préparé suivant la procédure décrite pour le
composé **3a** à partir des réactifs suivants : composé **8c**
25 (515mg,2.08mmol); hydrure de lithium et d'aluminium (3.1ml d'une
solution 1M dans le tétrahydrofurane,3.1mmol); éther éthylique
(10ml). La réaction dure 3h. Le brut réactionnel est engagé tel quel
dans l'étape suivante.

30 ~~*Masse obtenue* : 354mg (Rdt : 73%)~~

Composé 8e : 1-chlorocarbonyl-4-(2,3-diméthylphényloxyéthan-1-yl)pipérazine

Le composé 8e est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 5c à partir des réactifs suivants : composé 8d (354mg, 1.51mmol); triphosgène (150mg, 0.50mmol); pyridine (125ml, 1.51mmol); dichlorométhane (40ml). Le brut réactionnel est purifié avec un gradient de (99.5/0.5/0.5) à (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

10

Masse obtenue : 336mg (Rdt : 75%)

RMN 1H (CDCl₃) : 2.14 (s, 3H); 2.27 (s, 3H); 2.66 (t, 5.2Hz, 4H); 2.88 (t, 5.4Hz, 2H); 3.64-3.77 (M, 4H); 4.09 (t, 5.4Hz, 2H); 6.68 (d, 8.1Hz, 1H); 6.79 (d, 7.5Hz, 1H); 7.04 (t, 7.8Hz, 1H).

15

composé 8 :

Le composé 8 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 5 à partir des réactifs suivants : composé 8e (333mg, 1.12mmol); 4-chloro-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phénol (255mg, 1.12mmol); hydrure de sodium (50%, 50mg, 1.12mmol); tétrahydrofurane (20ml). Le brut réactionnel est purifié avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

25

Masse obtenue : 379mg (Rdt : 70%)

Analyse Élémentaire pour: C₂₆H₃₅ClN₄O₃·2C₄H₄O₄·0.65H₂O

Calculées: C 55.87 ; H 6.11 ; N 7.67 ; *Expérimentales:* C 55.63 ; H

30 6.10 ; N 7.58

IR (KBr): 3434, 2940, 1722, 1591, 1255

RMN ¹H (DMSO) : 2.09 (s,3H); 2.2 (s,3H); 2.37 (s,3H); 2.2.60 (M,4H); 2.67 (M,4H); 2.81 (t,5.5Hz,2H); 3.03 (M,4H); 3.45 (M,2H); 3.59 (M,2H); 4.08 (t,5.6Hz,2H); 6.62 (s,4H); 6.74-7.07 (m,5H); 7.40 (d,8.5Hz,1H).

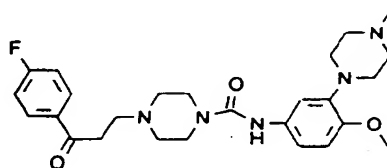
5

Point de fusion : 85°C

EXEMPLE 9

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-[3-(4-fluorophényl)-3-oxopropan-1-yl]pipérazin-1-ylamide

10



9

15 Une solution de 3-chloro-4-fluoropropiophénone (340mg;1.8mmol) est agitée pendant 5h à température ambiante en présence de N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-pipérazin-1-ylamide (**7b**) (500mg;1.5mmol), carbonate de potassium (310mg;2.25mmol) et d'iodure de potassium (une pointe de spatule) dans la méthyléthylcétone
20 (20ml) . Le mélange réactionnel est ensuite versé dans l'eau et extrait trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de
25 dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

~~Masse obtenue :~~ 440mg (Rdt : 76%)

Analyse Élémentaire pour: C₂₆H₃₄FN₅O₃-C₄H₄O₄-0.45H₂O

Calculées: C 59.29 ; H 6.45 ; N 11.52 ; *Expérimentales*: C 59.16 ; H 6.42 ; N 11.34

IR (KBr): 3435,3314,2838,1689,1602,1508

5

RMN 1H (DMSO) : 2.33 (s,3H); 2.43 (M,4H); 2.62 (M,4H); 2.70 (t,7.0Hz,2H); 2.96 (M,4H); 3.23 (t,7.1Hz,2H); 3.39 (M,4H); 3.71 (s,3H); 6.57 (s,2H); 6.78 (d,8.7Hz,1H); 7.02-7.08 (m,2H); 7.35 (t,8.8Hz,2H); 8.07 (dd,5.5 et 8.8Hz,2H); 8.27 (s,1H).

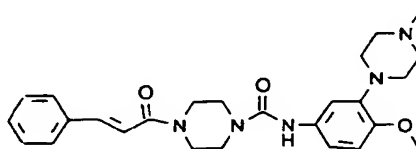
10

Point de fusion : 132°C

EXEMPLE 10

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-[(E)-styrilcarbonyl]pipérazin-1-ylamide

15



10

Le composé 10 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 2a à partir des réactifs suivants : composé 7b (500mg,1.5mmol); acide cinnamique (220mg,1.5mmol); chlorhydrate de la 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (290mg, 1.5mmol); 4-diméthylaminopyridine (une pointe de spatule); dichlorométhane (15ml). La réaction dure 5h. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

20

25

Masse obtenue : 414mg (Rdt : 60%)

Analyse Élémentaire pour: C₂₆H₃₃N₅O₃·C₄H₄O₄·0.27H₂O

30

Calculées: C 61.65 ; H 6.47 ; N 11.98 ; *Expérimentales*: C 61.56 ; H 6.65 ; N 11.80

IR (KBr) : 3395,3005,2831,1702,1642

5

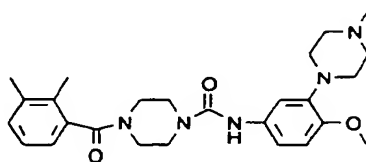
RMN ¹H (DMSO) : 2.39 (s,3H); 2.70 (M,4H); 3.02 (M,4H); 3.41 (M,4H); 3.63 (M,2H); 3.75 (M,5H); 6.59 (s,2H); 6.83(d,8.6Hz,1H); 7.07-7.12 (M,2H); 7.28-7.59 (M,5H); 7.77 (M,2H); 8.43 (s,1H).

10 *Point de fusion* : 180°C

EXEMPLE 11

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(2,3-diméthylphénylcarbonyl)pipérazin-1-ylamide

15



11

Le composé 11 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 2a à partir des réactifs suivants : composé 7b
 20 (500mg,1.5mmol); acide 2,3-diméthylbenzoïque (220mg,1.5mmol); chlorhydrate de la 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (290mg, 1.5mmol); 4-diméthylaminopyridine (une pointe de spatule); dichlorométhane (20ml). La réaction dure 2h. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de
 25 dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 479mg (Rdt : 68%)

Analyse Élémentaire pour: C₂₆H₃₅N₅O₃-C₄H₄O₄-0.3H₂O

30 *Calculées*: C 61.38 ; H 6.80 ; N 11.93 ; *Expérimentales*: C 61.31 ; H 6.97 ; N 11.58

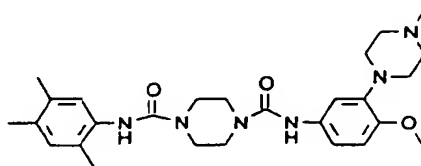
IR (KBr) : 3422,2918,2838,1709,1635,1508

RMN ¹H (DMSO) : 2.10 (s,3H); 2.25 (s,3H); 2.38 (s,3H); 2.70 (M,4H); 2.98 (M,4H); 3.11 (M,2H); 3.31 (M,2H); 3.51 (M,2H); 3.68 (M,2H); 3.71 (s,3H); 6.55 (s,2H); 6.78 (d,8.7Hz,1H); 6.98-7.21 (m,5H); 8.38 (s,1H).

Point de fusion : 185°C

10 **EXEMPLE 12**

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(2,4,5-triméthylphénylaminocarbonyl)pipérazin-1-ylamide



12

15 Le composé 12 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : composé 7b (500mg,1.5mmol); 2,4,5-triméthylaniline (200mg,1.5mmol); triphosgène (160mg,0.55mmol); pyridine (130mlx2,1.65mmolx2);
20 dichlorométhane (30ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 376mg (Rdt : 51%)

25

Analyse Élémentaire pour: C₂₇H₃₈N₆O₃·C₄H₄O₄

Calculées: C 60.97 ; H 6.93 ; N 13.76 ; Expérimentales: C 60.86 ; H 7.06 ; N 13.75

30 *IR (KBr) : 3301,2918,2838,1635,1510*

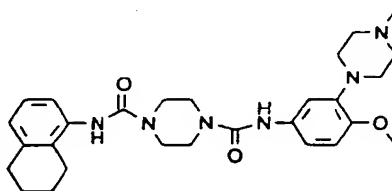
RMN 1H (DMSO) : 2.10 (s,6H); 2.22 (s,3H); 2.36 (s,3H); 2.67 (M,4H); 2.99 (M,4H); 3.46 (M,8H); 3.73 (s,3H); 6.58 (s,2H); 6.81 (d,8.7Hz,1H); 6.85 (s,2H); 7.05-7.11 (m,2H); 7.86 (s,1H); 8.36 (s,1H).

5 *Point de fusion* : 245°C

EXEMPLE 13

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(5,6,7,8-tétrahydronaphtylaminocarbonyl)pipérazin-1-ylamide

10



13

Le composé 13 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : composé 7b
15 (604mg,1.81mmol); 5,6,7,8-tétrahydronaphtylamine (301mg,2.0mmol); triphosgène (202mg,0.68mmol); pyridine (162mlx2,1.81mmolx2); dichlorométhane (60ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

20

Masse obtenue : 678mg (Rdt : 74%)

Analyse Élémentaire pour: C₂₈H₃₈N₆O₃-C₄H₄O₄-0.55H₂O-0.4C₄H₁₀O

25 *Calculées*: C 60.94 ; H 7.17 ; N 12.69 ; *Expérimentales*: C 60.97 ; H 7.44 ; N 12.59

IR (KBr) : 3295,2932,2851,1642,1508

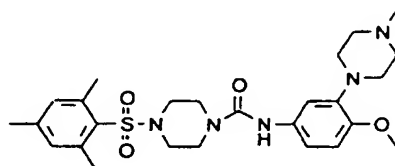
RMN ^1H (DMSO) : 1.67 (M,4H); 2.30 (s,3H); 2.59 (M,6H); 2.70 (M,2H); 2.95 (M,4H); 3.43 (M,8H); 3.71 (s,3H); 6.56 (s,2H); 6.79 (d,8.7Hz,1H); 6.87 (m,1H); 6.98-7.08 (m,4H); 7.95 (s,1H); 8.33 (s,1H).

5 Point de fusion : 144°C

EXEMPLE 14

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(2,4,6-triméthylbenzènesulfonyl)pipérazin-1-ylamide

10



14

Une solution de chlorure de mésitylènesulfonyl (650mg,2.97mmol) dans le dichlorométhane (5ml) est ajoutée à une solution du composé 7b (500mg,1.50mmol) dans la soude 1M (1.1ml) à 0°C. Le mélange biphasique est ensuite ramené à température ambiante et agité pendant 5h. Après ce temps, les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

25

Masse obtenue : 330mg (Rdt : 43%)

Analyse Élémentaire pour: $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}-\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

~~Calculées: C 57.04 ; H 6.54 ; N 11.09 ; Expérimentales: C 56.85 ; H 6.69 ; N 10.91~~

30 IR (KBr) : 3402,2938,2851,1642,1508

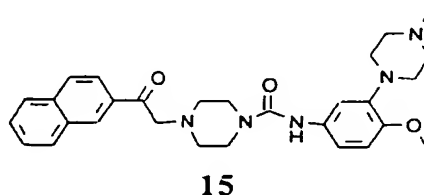
RMN 1H (DMSO) : 2.28 (s,3H); 2.35 (s,3H); 2.56 (s,6H); 2.62 (M,4H); 3.01 (M,8H); 3.45 (M,4H); 3.71 (s,3H); 6.57 (s,2H); 6.79 (d,8.7Hz,1H); 6.98-7.16 (2H); 7.10 (s,2H); 8.40 (s,1H).

5 *Point de fusion* : 175°C

EXEMPLE 15

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(2-naphtyl-2-oxoéthan-1-yl)pipérazin-1-ylamide

10



Composé 15a : (pipérazin-1-yl)méthyl-2-naphtylcétone

15

Le composé 15a est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 6a à partir des réactifs suivants : bromométhyl-2-naphtylcétone (5g,20mmol); pipérazine (8.6g,2.100mmol); carbonate de césium (9.8g,30mmol); diméthylformamide (200ml). le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (85/15/1) puis (80/18/2) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

20

Masse obtenue : 1.03g (Rdt : 20.2%)

25 *RMN 1H (CDCl₃)* : 2.64 (M,4H); 2.97 (M,4H); 3.92 (s,2H); 7.58 (m,2H); 7.83-8.03 (m,4H); 8.52 (s,1H).

Composé 15 :

Le composé 15 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : composé 15a (588mg,2.31mmol); 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline

30

(490mg, 2.31mmol); triphosgène (250mg, 0.84mmol); pyridine (200mlx2, 2.53mmolx2); dichlorométhane (50ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

5

Masse obtenue : 248mg (Rdt : 21%)

Analyse Élémentaire pour: $C_{29}H_{35}N_5O_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$

Calculées: C 62.35 ; H 6.50 ; N 11.02 ; *Expérimentales*: C 63.03 ; H 6.47 ; N 11.19

10

IR (KBr) : 3395, 2925, 2838, 1514, 1232

RMN ¹H (DMSO) : 2.33 (s, 3H); 2.60 (m, 8H); 2.96 (m, 4H); 3.44 (m, 4H); 3.70 (s, 3H); 4.05 (s, 2H); 6.56 (s, 2H); 6.78 (d, 8.7Hz, 1H); 7.04 (m, 2H); 7.64 (m, 2H); 7.99 (m, 2H); 8.10 (m, 1H); 8.27 (s, 1H); 8.70 (s, 1H).

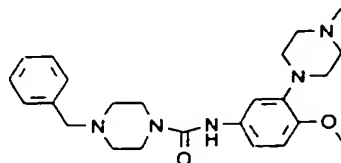
15

Point de fusion : 123°C

20

EXEMPLE 16

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-benzylpipérazin-1-ylamide



25

16

Le composé 16 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (457mg, 2.07mmol); 1-benzylpipérazine

30

(364mg, 2.07mmol); triphosgène (205mg, 0.69mmol); triéthylamine (290mlx2, 2.07mmolx2); dichlorométhane (40ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

5

Masse obtenue : 776mg (Rdt : 89%)

Analyse Élémentaire pour: $C_{24}H_{33}N_5O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.25H_2O$

Calculées: C 61.81 ; H 6.95 ; N 12.87 ; *Expérimentales*: C 62.17 ; H 7.04 ; N 12.81

10

Masse (DCI/NH₃) : 424 (MH⁺), 248, 177, 137, 120

IR (KBr) : 3414, 2833, 1637, 1604, 1508, 1234

15

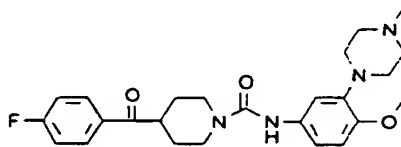
RMN 1H (DMSO) : 2.35 (M, 7H); 2.65 (M, 4H); 2.97 (M, 4H); 3.35 (M, 4H); 3.49 (s, 2H); 3.71 (s, 3H); 6.56 (s, 2H); 6.77 (d, 1H); 7.04 (m, 2H); 7.30 (m, 5H); 8.26 (s, 1H).

20 *Point de fusion* : 145°C

EXEMPLE 17

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(4-fluorobenzyl)oxopipéridin-1-ylamide

25



17

Le composé 17 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (398mg, 1.80mmol); 4-

30

fluorobenzyloxopipéridine (608mg, 2.93mmol); triphosgène (180mg, 0.60mmol); pyridine (150mlx2, 1.80mmolx2); dichlorométhane (40ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de
 5 dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 646mg (Rdt : 79%)

Analyse Élémentaire pour: $C_{25}H_{31}FN_4O_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.45H_2O$

10 *Calculées*: C 60.19 ; H 6.25 ; N 9.68 ; *Expérimentales*: C 60.39 ; H 6.24 ; N 9.63

Masse (DCI/NH₃) : 455(MH⁺), 248, 208

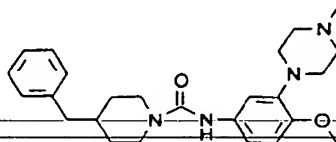
15 *IR (KBr)* : 3400, 2952, 2838, 1678, 1638, 1597, 1233

RMN 1H (DMSO) : 1.10 (m, 2H); 1.46 (m, 2H); 2.35 (s, 3H); 2.74 (M, 4H); 2.98 (M, 6H); 3.74 (M, 4H); 4.15 (de, 13 Hz, 2H); 6.60 (s, 2H); 6.81 (d, 8.6 Hz, 1H); 7.06 (m, 2H); 7.39 (t, 8.8 Hz, 2H); 8.13 (m, 2H);
 20 (s, 1H).

Point de fusion : 118°C

EXEMPLE 18

25 **Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-benzylpipéridin-1-ylamide**



18

Le composé 18 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (480mg, 2.17mmol); benzyloxy-4-méthylpipéridine (382ml, 2.17mmol); triphosgène (215mg, 0.72mmol); triéthylamine (300mlx2, 2.17mmolx2); dichlorométhane (40ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 780mg (Rdt : 85%)

10

Analyse Élémentaire pour: C₂₅H₃₄N₄O₂-C₄H₄O₄

Calculées: C 64.67 ; H 7.11 ; N 10.40 ; *Expérimentales*: C 65.03 ; H 7.41 ; N 10.61

15 *Masse (DCI/NH₃)* : 423 (MH⁺), 248, 176

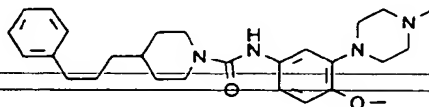
IR (KBr) : 3408, 2934, 2841, 1707, 1637, 1500

20 *RMN 1H (DMSO)* : 1.07 (m, 2H); 1.61 (m, 3H); 2.34 (s, 3H); 2.53 (M, 2H); 2.63 (M, 6H); 2.98 (M, 4H); 3.73 (s, 3H); 4.06 (M, 2H); 6.59 (s, 2H); 6.79 (d, 8.7 Hz, 1H); 7.02-7.34 (m, 7H); 8.22 (s, 1H).

Point de fusion : 160°C

25 **EXEMPLE 19**

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(3-phénylpropan-1-yl)pipéridin-1-ylamide



30

19

Le composé 19 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (516mg, 2.33mmol); 4-(3-phénylpropan-1-yl)pipéridine (473mg, 2.33mmol); triphosgène (231mg, 0.78mmol);
5 triéthylamine (330mlx2, 2.33mmolx2); dichlorométhane (40ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (94/6/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 712mg (Rdt : 68%)

10

Analyse Élémentaire pour: $C_{27}H_{38}N_4O_2 \cdot 2C_4H_4O_4$

Calculées: C 61.57 ; H 6.79 ; N 8.21 ; *Expérimentales*: C 61.65 ; H 6.90 ; N 8.37

15

Masse (DCI/NH3) : 451 (MH⁺), 248, 204, 136

IR (KBr) : 3384, 3025, 2930, 2849, 1709, 1504

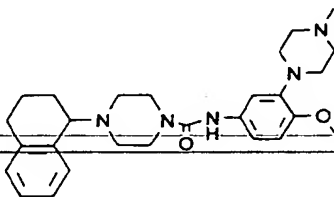
20

RMN 1H (DMSO) : 0.88-1.65 (m, 9H); 2.38 (s, 3H); 2.50 (m, 2H); 2.72 (M, 6H); 2.98 (M, 4H); 3.69 (s, 3H); 4.00 (M, 1H); 4.07 (M, 1H); 6.55 (s, 4H); 6.75 (d, 8.6 Hz, 1H); 7.01-7.28 (m, 7H); 8.17 (s, 1H).

EXEMPLE 20

25

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(1,2,3,4-tétrahydronaphtyl-1)pipérazin-1-ylamide



20

30

Composé 20a : 1-(1,2,3,4-tétrahydronaphtyl)pipérazine

Une solution de 1,2,3,4-tétrahydronaphtylamine (6ml,41.8mmol) et du chlorhydrate de la bis(2-chloroéthyl)amine (7.44g,41.8mmol) en
5 présence de carbonate de sodium (2.22g,20.9mmol) dans le butanol-1 est portée au reflux pendant 48h. Après ce temps le butanol-1 est évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est imprégné sur silice puis purifié par chromatographie-éclair avec un gradient de (98/2/1) à (80/20/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

10

Masse obtenue : 386mg (Rdt : 4.3%)

RMN ¹H (CDCl₃) : 1.66 (m,2H); 1.93 (m,2H); 2.40-2.97 (M,10H); 3.74 (M,1H); 6.99-7.17 (m,3H); 7.68 (M,1H).

15

Composé 20 :

Le composé 20 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (375mg,1.70mmol); composé 20a
20 (380mg,1.76mmol); triphosgène (168mg, 0.57mmol); triéthylamine (235mlx2,1.70mmolx2); dichlorométhane (40ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

25 *Masse obtenue : 470mg (Rdt : 60%)*

Analyse Élémentaire pour: C₂₇H₃₇N₅O₂-C₄H₄O₄-0.35H₂O

Calculées: C 63.54 ; H 7.17 ; N 11.95 ; Expérimentales: C 63.64 ; H 7.23 ; N 12.09

30

Masse (DCI/NH₃) : 464 (MH⁺),248,217,136

IR (KBr) : 3395,2932,2835,1707,1637,1604,1506,1232

RMN ^1H (DMSO) : 1.62 (m,2H); 1.91 (m,2H); 2.35 (s,3H); 2.51 (M,4H); 2.67 (M,6H); 2.98 (M,4H); 3.44 (M,4H); 3.73 (s,3H); 3.84 (M,1H); 6.59 (s,2H); 6.80(d,8.6Hz,1H); 7.12 (m, 5H); 7.63 (m,1H); 8.27 (s,1H).

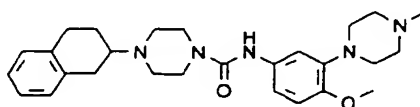
5

Point de fusion : 110-111°C

EXEMPLE 21

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(1,2,3,4-tétrahydronaphtyl-2)pipérazin-1-ylamide

10



21

15

Composé 21a : 2-(1,2,3,4-tétrahydronaphtyl)pipérazine

Une solution de b-tétalone (970mg,6.6mmol) et de pipérazine (2.85mg,33.0mmol) dans le toluène (30ml) est porté au reflux en présence d'acide para-toluènesulfonique (pointe de spatule) avec entraînement azéotropique de l'eau. Après 48h, le mélange réactionnel est refroidi et dilué avec de l'éthanol (30ml). Il est ensuite placé sous pression d'hydrogène (45 PSI) en présence d'oxyde de platine (116mg). Au bout de 7h, le mélange est filtré sur Célite, concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) à (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

20

25

Masse obtenue : 970mg (Rdt : 68%)

Masse (DCI/NH₃) : 217 (MH⁺),177,148,132,110

30

RMN 1H (CDCl₃) : 1.65 (m,1H); 2.10 (M,2H); 2.63-2.97 (M,13H); 7.09 (s,4H).

Composé 21 :

- 5 Le composé 21 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (665mg,3.00mmol); composé 21a (680mg,3.15mmol); triphosgène (297mg, 3.00mmol); triéthylamine (243mlx2,3.00mmolx2); dichlorométhane (50ml). Le brut réactionnel
10 est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 931mg (Rdt : 67%)

- 15 *Analyse Élémentaire pour*: C₂₇H₃₇N₅O₂-1.2C₄H₄O₄-H₂O
Calculées: C 61.51 ; H 7.11 ; N 11.28 ; *Expérimentales*: C 61.45 ; H 6.79 ; N 10.94

Masse (DCI/NH₃) : 464 (MH⁺),248,217,180,136

20

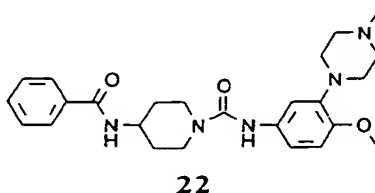
IR (KBr) : 3301,2932,2844,1663,1508,1239

- RMN 1H (DMSO)* : 1.60 (M,1H); 1.99 (M,1H); 2.35 (s,3H); 2.56-2.67 (M,13H); 2.97 (M,4H); 3.40 (M,4H); 3.70 (s,3H); 6.56 (s,2.4H); 6.78
25 (d,8.7Hz,1H); 7.05 (M,6H); 8.27 (s,1H).

Point de fusion : 168-170°C

EXEMPLE 22

N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-phénylcarboxamidopipéridin-1-ylamide

**Composé 22a : 1-benzyl-4-phénylcarboxamidopipéridine**

10 Le dichlorhydrate monohydraté de la 1-benzyl-4-aminopipéridine (9g,34mmol) est dessalifié puis mis en solution dans le dichlorométhane (70ml) en présence de triéthylamine (7.13ml,51mmol). Celle-ci est refroidie dans un bain de glace puis le chlorure de benzoyle (3.74ml,40mmol) est additionné lentement. Le mélange réactionnel est

15 ensuite ramené à température ambiante, agité 10mn puis versé sur un bain de glace. Le pH de la phase aqueuse est ramené à ~11 avec une solution de soude diluée puis les phases sont séparées. La phase organique est lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée.

20

Masse obtenue : 8.8g (Rdt brut : 88%)

RMN 1H (CDCl₃) : 1.46 (m,2H); 2.01 (M,2H); 2.17 (td,2.3 et 11.6Hz,2H); 2.85 (M,2H); 3.51 (s,2H); 4.012 (m,1H); 6.00 (de,1H);

25 *7.31 (M,6H); 7.48 (M,2H); 7.73 (dd,1.4 et 5.6Hz,2H).*

Composé 22b : 4-phénylcarboxamidopipéridine

30 Le composé 22a (3.55g,12mmol) dissous dans le méthanol (160ml) est placé sous pression d'hydrogène (40 PSI) en présence d'hydroxyde de palladium et d'acide acétique (20ml) pendant 4h. Le mélange

réactionnel est ensuite filtré sur Célite et concentré. L'huile obtenue est dissoute dans le dichlorométhane et lavée trois fois avec une solution de soude 4M. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée.

5

Masse obtenue : 1.13g (Rdt brut : 46%)

RMN ¹H (CDCl₃) : 1.46 (m,2H); 2.05 (M,2H); 2.76 (td,2.4 et 12.1Hz,2H); 3.17 (M,2H); 4.10 (m,1H); 6.17 (de,1H); 7.44 (M,3H);
10 7.75 (dd,1.5 et 7.5Hz,2H).

Composé 22 :

Le composé 22 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (433mg,1.96mmol); composé 22b
15 (400mg,1.96mmol); triphosgène (210mg, 0.72mmol); pyridine (170mlx2,2.15mmolx2); dichlorométhane (60ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

20

Masse obtenue : 353mg (Rdt : 40%)

RMN ¹H (CDCl₃) : 1.46 (m,2H); 2.10 (m,2H); 2.34 (s,3H); 2.61 (M,4H); 3.12 (M,6H); 3.82 (s,3H); 4.18 (de,2H); 4.22 (M,1H); 6.03
25 (d,7.7Hz,1H); 6.28 (s,1H); 6.75 (d,9.4Hz,1H); 6.95 (m,2H); 7.45 (m,3H); 7.75 (dd,1.8 et 6.0Hz,2H).

Les dérivés de la présente invention sont des antagonistes puissants des récepteurs 5HT_{1D} comme le montrent les études de liaison et les études
~~30 d'antagonisme de l'inhibition de l'adénylate cyclase (stimulée par la~~
forskoline) par un agoniste 5HT_{1D} tel que la sérotonine, le sumatriptan ou la 5-CT, études qui ont été réalisées au niveau des récepteurs humains clonés 5HT_{1Dα} et 5HT_{1Dβ}.

Les récepteurs humains 5HT_{1Da} et 5HT_{1Db} ont été clonés selon les séquences publiées par M. Hamblin et M. Metcalf, Mol. Pharmacol., **40**,143 (1991) et Weinshenk et coll., Proc. Natl. Acad. Sci. **89**,3630 (1992).

La transfection transitoire et la transfection permanente des gènes de ces récepteurs a été réalisée dans des lignées cellulaires Cos-7 et CHO-K₁ en utilisant un électroporateur.

La lignée cellulaire HeLa HA7 exprimant le récepteur 5HT_{1A} humain a été obtenue de Tulco (Duke Univ., Durham, N.C., USA) et cultivée selon la méthode de Fargin et coll., J. Biol. Chem. **264**,14848 (1989).

L'étude de la liaison des dérivés de la présente invention avec les récepteurs 5HT_{1Da}, 5HT_{1Db} et 5HT_{1A} humains a été réalisée selon la méthode décrite par P. Pauwels et C. Palmier (Neuropharmacology, **33**,67,1994).

Les milieux d'incubation pour ces mesures de liaison comprennent 0.4 ml de préparation de membrane cellulaire, 0.05ml d'un ligand tritié [3H]-5CT (concentration finale : 2nM) pour les récepteurs 5HT_{1Da} et 5HT_{1Db} et [3H]-8OH-DPAT (concentration finale : 1 nM) pour le récepteur 5HT_{1A} et 0.05 ml de la molécule à tester (concentrations finales de 0.1 nM à 1000 nM) ou 10 µM (concentration finale) de sérotonine (5HT_{1Da} et 5HT_{1Db}) ou 1 µM (concentration finale) de spiroxatrine (5HT_{1A}).

L'étude de l'inhibition de la formation d'AMP cyclique (stimulée par la forskoline) médiée par les récepteurs 5HT_{1Da} et 5HT_{1Db} humains a été réalisée dans des cellules transfectées par le récepteur selon une technique décrite préalablement (P. Pauwels et C. Palmier, Neuropharmacology, **33**,67,1994; Cell. Pharmacol. **2**,183,1995; Cell. Pharmacol. **2**,49,1995; Eur. J. of Pharmacol. (Mol. Pharm.) **290**, 95, 1995).

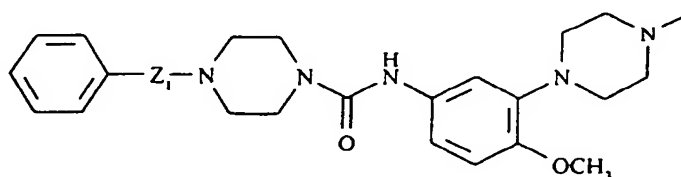
Les nouveaux composés dérivés d'aryl pipérazines faisant partie de la présente invention sont des antagonistes puissants et sélectifs des récepteurs 5HT_{1D} et présentent l'avantage d'être particulièrement sélectifs pour les récepteurs 5HT_{1D} humains en particulier par rapport aux récepteurs 5HT_{1A}, 5HT_{1C}, 5HT₂, α₁, α₂ et D₂.

Les dérivés de la présente invention sont en outre capables d'inhiber la contraction induite par la 5-hydroxytryptamine dans les anneaux de veine

saphène de lapin et d'antagoniser l'inhibition induite par la 5-carboxamidotryptamine (5CT) au niveau de la libération de sérotonine dans les tranches de cerveau de cobaye. Ces deux modèles pharmacologiques sont généralement reconnus comme particulièrement pertinents dans la caractérisation fonctionnelle des récepteurs 5HT_{1D} et, dans le cas des produits de la présente invention, permettent de mettre en évidence leur activité antagoniste au niveau de ces récepteurs.

Les dérivés de la présente invention se distinguent sans ambiguïté de l'art antérieur par leur structure chimique originale mais également par leur profil biologique. En effet, la comparaison des produits de la présente invention avec l'art antérieur le plus proche (demande de brevet FR 9408981) met en évidence, de façon inattendue, la supériorité des produits de la présente invention, comme l'illustre l'étude comparative suivante (table 1).

Table 1



	Ki (nM)		
	1D α	1D β	1A
Z ₁ est omis*	340	18	450
Z ₁ = CH ₂ -CH ₂ **	2.1	1.9	3500

*Composé revendiqué dans la demande de brevet FR 9408981

**Composé revendiqué dans la présente invention (exemple 1)

La comparaison décrite ci-dessus démontre, à titre illustratif, que les produits de la présente invention présentent l'avantage d'avoir une meilleure affinité et une meilleure sélectivité en particulier vis-à-vis du récepteur 5HT_{1A}, au niveau des récepteurs 5HT_{1D} et en particulier au niveau du

récepteur 5HT_{1Dα}. Ces propriétés nouvelles et inattendues des antagonistes 5HT_{1D} revendiqués dans la présente invention les rendent particulièrement intéressants et utiles pour le traitement des patients souffrant de désordres au niveau du système nerveux central. De ce fait, la présente invention comprend également une méthode pour traiter de tels patients, méthode qui met en oeuvre l'administration d'une dose active d'un composé répondant à la formule générale (I). Les études d'activité antagoniste au niveau de la cyclase médiée par les récepteurs 5HT_{1Dα} et 5HT_{1Dβ} démontrent par ailleurs que l'exemple illustratif de la présente invention repris dans la table 1 ci-dessus est un antagoniste puissant et silencieux, à la fois du récepteur 5HT_{1Dβ} mais aussi 5HT_{1Dα}. Ces propriétés mettent bien en évidence les caractéristiques biologiques uniques des dérivés de la présente invention, en particulier si l'on compare ces données avec les données obtenues avec le dérivé GR-127935 qui, dans les mêmes conditions apparaît comme un agoniste du récepteur 5HT_{1Dα} humain (cf. Pauwels et Colpaert, *Neuropharmacol.*, **34**, 235, 1995).

Par ailleurs, les dérivés de la présente invention sont également capables de contrôler la croissance et la prolifération de cellules gliales de type C6 transfectées par le gène du récepteur 5HT_{1Dβ} et par le gène du récepteur 5HT_{1Dα} stimulées par un médiateur hormonal tel que la sérotonine. A titre d'exemple, les exemples de la présente invention inhibent l'incorporation de thymidine marquée (stimulée par 0.1 μM de sumatriptan) avec une CI₅₀ de 10 à 100 nM (méthode décrite par P. Pauwels et coll., *J. of Neurochemistry*, sous presse). A ce titre, les dérivés de la présente invention trouvent donc également leur utilité dans le traitement de cancers et autres désordres liés à la prolifération cellulaire.

Doivent également être considérée comme faisant partie de la présente invention les compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédients actifs, un composé de formule générale (I) ou un sel physiologiquement acceptable d'un composé de formule (I) associé à un ou plusieurs agents thérapeutiques, tels que, par exemple des agents antidépresseurs comme les

antidépresseurs tricycliques (par exemple amitriptyline, clomipramine, desipramine, imipramine), les inhibiteurs de mono-amine oxydase (par exemple isocarboxazide, moclobemide, phenelzine ou tranylcyclopramine), les inhibiteurs de re-uptake de sérotonine (par exemple fluvoxamine, sertraline, fluoxetine, paroxetine ou citalopram), les inhibiteurs de re-uptake de sérotonine et nor-adrénaline (par exemple le milnacipran), ou les antagonistes α_2 (mianserine, mirtazapine, setiptiline, idazoxan, effaroxan, fluparoxan par exemple).

10 Les dérivés de la présente invention ou leurs sels physiologiquement acceptables peuvent également être administrés sous forme de compositions pharmaceutiques, en association avec un antagoniste du récepteur 5-HT_{1A} (tel que, par exemple le pindolol, le WAY 100135, le UH-301 ou le WAY 100635). Cette association fait également partie de la présente invention.

15 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé de formule générale I ou un de ses sels acceptables pour l'usage pharmaceutique, mélangé ou associé à un excipient approprié. Ces compositions peuvent revêtir, par exemple, la forme de compositions solides, liquides, d'émulsions, lotions ou crèmes.

25 Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs

pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou

5 stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le

10 propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La

15 stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

20

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

25

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la

~~30 voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre~~

0,001 g et 1 g (de préférence comprises entre 0,005 g et 0,25 g) par jour de préférence par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 0,1 mg à 500 mg de substance active, de préférence de 1 mg à 50 mg.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter. Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention [dans ces exemples, le terme "composant actif" désigne un ou plusieurs
5 (généralement un) des composés de formule (I) selon la présente invention]:

Comprimés

10 On peut les préparer par compression directe ou en passant par une granulation au mouillé. Le mode opératoire par compression directe est préféré mais il peut ne pas convenir dans tous les cas selon les doses et les propriétés physiques du composant actif.

15

A - Par compression directe

	mg pour 1 comprimé
composant actif	10,0
cellulose microcristalline B.P.C.	89,5
20 stéarate de magnésium	<u>0,5</u>
	100,0

On passe le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 µm de côté, on mélange avec les excipients et on comprime à l'aide de
25 poinçons de 6,0 mm. On peut préparer des comprimés présentant d'autres résistances mécaniques en modifiant le poids de compression avec utilisation de poinçons appropriés.

B - Granulation au mouillé

	mg pour un comprimé
composant actif	10,0
lactose Codex	74,5
5 amidon Codex	10,0
amidon de maïs pré-gélatinisé Codex	5,0
stéarate de magnésium	<u>0,5</u>
Poids à la compression	100,0

- 10 On fait passer le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 µm et on mélange avec le lactose, l'amidon et l'amidon pré-gélatinisé. On humidifie les poudres mélangées par de l'eau purifiée, on met à l'état de granulés, on sèche, on tamise et on mélange avec le stéarate de magnésium. Les granulés lubrifiés sont mis en comprimés comme pour les formules par
- 15 compression directe. On peut appliquer sur les comprimés une pellicule de revêtement au moyen de matières filmogènes appropriées, par exemple la méthylcellulose ou l'hydroxy-propyl-méthyl-cellulose, selon des techniques classiques. On peut également revêtir les comprimés de sucre.

20 Capsules

	mg pour une capsule
composant actif	10,0
*amidon 1500	89,5
25 stéarate de magnésium Codex	<u>0,5</u>
Poids de remplissage	100,0

*une forme d'amidon directement compressible provenant de la firme Colorcon Ltd, Orpington, Kent, Royaume Uni.

30

On fait passer le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 µm et on mélange avec les autres substances. On introduit le mélange dans des capsules de gélatine dure n°2 sur une machine à remplir appropriée.

On peut préparer d'autres unités de dosage en modifiant le poids de remplissage et, lorsque c'est nécessaire, en changeant la dimension de la capsule.

5 Sirop

		mg par dose de 5 ml
	composant actif	10,0
	saccharose Codex	2750,0
	glycérine Codex	500,0
10	tampon)	
	arôme)	
	colorant)	q.s.
	préservateur)	
	eau distillée	5,0

15

On dissout le composant actif, le tampon, l'arôme, le colorant et le préservateur dans une partie de l'eau et on ajoute la glycérine. On chauffe le restant de l'eau à 80°C et on y dissout le saccharose puis on refroidit. On combine les deux solutions, on règle le volume et on mélange. Le sirop obtenu est clarifié par filtration.

20

Suppositoires

	Composant actif	10,0 mg
25	*Witepsol H15 complément à	1,0 g

*Marque commercialisée pour Adeps Solidus de la Pharmacopée Européenne.

On prépare une suspension du composant actif dans le Witepsol H15 et on

~~30 l'introduit dans une machine appropriée avec moules à suppositoires de 1 g.~~

Liquide pour administration par injection intraveineuse

			g/l
	composant actif		2,0
	eau pour injection Codex	complément à	1000,0

5

On peut ajouter du chlorure de sodium pour régler la tonicité de la solution et régler le pH à la stabilité maximale et/ou pour faciliter la dissolution du composant actif au moyen d'un acide ou d'un alcali dilué ou en ajoutant des sels tampons appropriés. On prépare la solution, on la clarifie et on

10 l'introduit dans des ampoules de dimension appropriée qu'on scelle par fusion du verre. On peut également stériliser le liquide pour injection par chauffage à l'autoclave selon l'un des cycles acceptables. On peut également stériliser la solution par filtration et introduire en ampoule stérile dans des conditions aseptiques. La solution peut être introduite dans les ampoules en

15 atmosphère gazeuse.

Cartouches pour inhalation

		g/cartouche
	composant actif micronisé	1,0
20	lactose Codex	39,0

Le composant actif est micronisé dans un broyeur à énergie de fluide et mis à l'état de fines particules avant mélange avec du lactose pour comprimés dans un mélangeur à haute énergie. Le mélange pulvérulent est introduit en

25 capsules de gélatine dure n°3 sur une machine à encapsuler appropriée. Le contenu des cartouches est administré à l'aide d'un inhalateur à poudre.

Aérosol sous pression à valve doseuse

	mg/dose	pour 1 boîte
composant actif micronisé	0,500	120 mg
acide oléique Codex	0,050	12 mg
5 trichlorofluorométhane pour usage pharmaceutique	22,25	5,34 g
dichlorodifluorométhane pour usage pharmaceutique	60,90	14,62 g
10 Le composant actif est micronisé dans un broyeur à énergie de fluide et mis à l'état de fines particules. On mélange l'acide oléique avec le trichlorofluorométhane à une température de 10-15°C et on introduit dans la solution à l'aide d'un mélangeur à haut effet de cisaillement le médicament micronisé. La suspension est introduite en quantité mesurée dans des boîtes 15 aérosol en aluminium sur lesquelles on fixe des valves doseuses appropriées délivrant une dose de 85 mg de la suspension ; le dichlorodifluorométhane est introduit dans les boîtes par injection au travers des valves.		

1. Composés répondant à la formule générale (I)

$$\text{Ar}_1 - \text{Z}_1 - \text{X} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \text{N} - \text{C}(=\text{O}) - \text{Z}_2 - \text{C}_6\text{H}_3(\text{R}_2, \text{R}_3) - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \text{R}_1 \quad (I)$$

R₁ représente un hydrogène ou un alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone,

R₂ et R₃ identiques ou différents représentent un hydrogène ou un groupe choisi parmi un alkyle linéaire ou ramifié, un alcoxy, thioéther, nitrile, trifluorométhyle ou halogène (F, Cl, Br, I), ou, R₂ et R₃, lorsqu'ils sont
15 adjacents, pris ensemble, forment un cycle à 5 ou 6 chaînons de façon à constituer par exemple un naphthyle, un tétrahydronaphthyle, un benzopyrane ou un benzodioxane.

20 Z1 représente $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n CO-$, $-CO-$, $-CO(CH_2)_n-$, $-SO_2-$, $-SO_2(CH_2)_n-$, $-O(CH_2)_n-$, $-O(CH_2)_n CO-$, $-OCO-$, $-NH(CH_2)_n-$, $-NH(CH_2)_n CO-$, $-NHCO-$, $-NHCO(CH_2)_n-$, $-NH(CH_2)_n SO_2-$, $-NH SO_2-$, $-NH SO_2(CH_2)_n-$, $-CH=CHCO-$, $-CCCO-$, $-(CH_2)_n SO_2-$, $-O(CH_2)_n SO_2-$.

25 -NH-, -CONH-, -SO₂NH-, -OCONH-, -NHCOO-, -NHCONH-, -(CH₂)_nNH-,

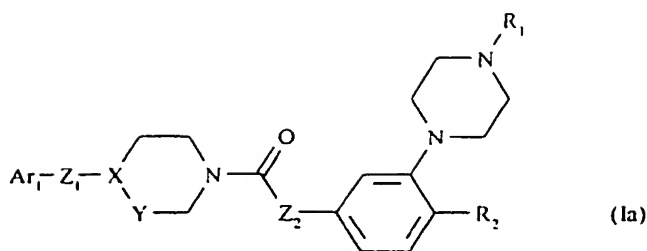
$$-(\text{CH}_2)_n\text{O}-, -\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NH}-, -\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{O}-, -\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{NH}-, -\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NH}-,$$
$$-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}-, \quad -\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{O}-, \quad -\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n\text{NH}-, \quad -\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n\text{O}-, \quad -$$
$$(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NH}-, -(\text{CH}_2)_n\text{CONH}-, -\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NH}-, -\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CONH}-, -$$
$$\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NH}-, \quad -\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{CONH}-, \quad -\text{NHCO}(\text{CH}_2)_n\text{NH}-, \quad -$$

$\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$ dans lesquels n représente un nombre entier compris entre 1 et 6,

Dans le cas particulier où X-Y représente CH-CH_2 ou C=CH , Z_1 peut également représenter $-\text{CH=CH}-$, $-\text{CC}-$,

- 5 Ar_1 représente un reste aromatique (phényl, naphtyl ou pyridyl) pouvant être diversement substitué par exemple par un ou plusieurs groupes choisis parmi un alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un trifluorométhyle, un trifluorométhoxy, un 2,2,2-trifluoroéthyle, un phényle, un benzyle, un cycloalkyle comprenant de 3 à 7 atomes de carbone, un
- 10 hydroxyle, un thiol, un alcoxy (OR_4), thioéther (SR_4), un nitro (NO_2), un nitrile (CN), une amine (NH_2 ou $\text{NR}_4\text{R}'_4$), un dérivé d'amine (NHCOR_4 , NHSO_2R_4 , $\text{NHCONR}_4\text{R}'_4$, NHCO_2R_4 , $\text{NHSO}_2\text{NR}_4\text{R}'_4$), un halogène (fluor, chlore, brome ou iode), un carbonyle (COH , COR_4 , COOR_4 , $\text{CONR}_4\text{R}'_4$) ou un hétérocycle pouvant éventuellement être substitué tel qu'un hétérocycle à
- 15 5 membres pouvant contenir de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote ou par deux substituants sur des carbones voisins pouvant former un cycle avec le reste aromatique auquel ils sont attachés, ou encore, le reste Ar-Z_1 représente un tétrahydronaphtyle dont la liaison avec X met en oeuvre un carbone saturé,
- 20 R_4 représente un reste alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, R'_4 représente un hydrogène ou un reste alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone et leurs sels, hydrates, solvates et bioprécurseurs physiologiquement acceptables pour l'usage thérapeutique, les composés de formule générale
- 25 (I) se présentant sous forme isomères géométriques et optiques ainsi que sous forme racémique.

2. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils correspondent à la formule générale Ia :



dans laquelle Ar_1 , Z_1 , $X-Y$, Z_2 et R_1 sont définis comme dans la revendication 1 et R_2 représente un hydrogène, un méthyle, un méthoxy ou un chlore.

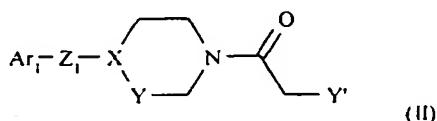
3. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que Z_2 représente O ou NH.
4. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que Z_2 représente CH_2O ou CH_2NH .
5. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que $X-Y$ représente $N-CH_2$.
6. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que $X-Y$ représente $CH-CH_2$ ou $C=CH$.
7. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que Z_1 représente $(CH_2)_n$, $CO(CH_2)_n$, $SO_2(CH_2)_n$, $O(CH_2)_n$, $NH(CH_2)_n$ ou $NHCO(CH_2)_n$.
8. Composés selon la revendication 1 caractérisé en ce que Z_1 représente $(CH_2)_nCO$, CO , $O(CH_2)_nCO$, $NH(CH_2)_nCO$ ou $CH=CHCO$.
9. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que Z_1 représente SO_2 , $(CH_2)_nSO_2$, $O(CH_2)_nSO_2$ ou $NH(CH_2)_nSO_2$.

10. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que X-Y représente CH-CH₂ et Z₁ représente O, NH, CONH, SO₂NH, OCONH, NHCOO, NHCONH, (CH₂)_nNH, (CH₂)_nO, NH(CH₂)_nO, O(CH₂)_nNH, NH(CH₂)_nNH, CO(CH₂)_nNH ou CO(CH₂)_nO.

5

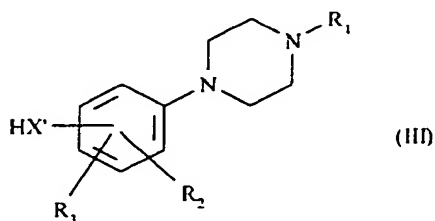
11. Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle Ar₁, Z₁, X-Y, R₁, R₂ et R₃ sont définis comme précédemment et Z₂ représente CH₂O ou CH₂NH caractérisé en ce que l'on condense un intermédiaire de formule (II)

10



dans laquelle Ar₁, Z₁ et X-Y sont définis comme précédemment et Y' représente un groupe partant tel qu'un halogène (chlore ou brome), un tosylate, un mésylate ou un triflate, avec une aryl pipérazine de formule générale III

15

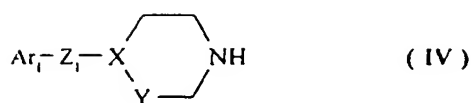


dans laquelle X' représente O ou NH, et R₁, R₂ ou R₃ sont définis comme précédemment en présence d'une base organique ou inorganique.

20

12. Procédé de préparation des composés de formule (I) dans lesquels Ar₁, Z₁, X-Y sont définis comme précédemment et Z₂ représente O ou NH caractérisé en ce que l'on condense un intermédiaire de formule (III) défini comme dans la revendication 11, et une aryl pipérazine de formule (IV)

25

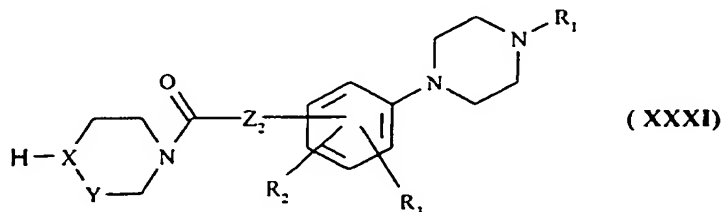


dans laquelle Ar_1 , Z_1 et X-Y sont définis comme précédemment avec un électrophile de formule (XII)



dans laquelle X_1 et X_2 représentent un groupe partant tel qu'un halogène (en particulier le chlore), un groupe o-alkyle (en particulier le groupe OCCl_3), un succinimyle, phthalyle ou imidiazolyle.

13. Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle X représente un azote, caractérisé en ce que l'on condense un intermédiaire de formule (XXXI)



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et Z_2 sont définis comme précédemment et X-Y représente N, N- CH_2 ou N CH_2CH_2 avec un électrophile de formule (XVII)



dans laquelle Ar_1 et Z_1 sont définis comme précédemment et L représente un groupe partant dont le choix ainsi que le choix des conditions expérimentales (pour réaliser la condensation) dépendront de la nature de Z_1 .

14. Procédé de préparation des produits de formule (I) dans laquelle Ar_1 , X-Y, Z_1 , Z_2 sont définis comme précédemment et R_1 représente un hydrogène caractérisé en ce que l'on hydrolyse en milieu acide un composé de formule (I) dans lequel R_1 représente un t-butoxycarbonyle.
- 5
15. Compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 à 10, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable comme médicaments.
- 10
16. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 à 10, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que préventif de la dépression et des désordres ou troubles compulsifs obsessionnels.
- 15
17. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 à 10, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que préventif de l'anxiété et des attaques de panique, de la schizophrénie, de
- 20
- l'agressivité, de la boulimie, de l'alcoolisme, de la douleur et des maladies neurodégénératives comme les maladies de Parkinson ou d'Alzheimer.
- 25
18. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 à 10, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que préventif des cancers.
- 30
19. Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 13 à 16, ~~caractérisées en ce qu'elles contiennent, en outre, au moins un second~~ principe actif associé, doté de propriétés antidépressives, en particulier, le MILNACIPRAN et/ou un antagoniste 5HT 1A.

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2744449

N° d'enregistrement
nationalFA 525380
FR 9601273

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	WO-A-96 02525 (PIERRE FABRE MEDICAMENT) * le document en entier * ---	1-19
A	EP-A-0 524 146 (CIBA-GEIGY AG) * page 25 - page 29; revendications * ---	1-19
A	EP-A-0 606 824 (CIBA-GEIGY AG) * page 21 - page 26; revendications * ---	1-19
D,A	EP-A-0 533 266 (GLAXO GROUP LIMITED) * page 36 - page 42; revendications * ---	1-19
D,A	EP-A-0 533 267 (GLAXO GROUP LIMITED) * page 31 - page 35; revendications * ---	1-19
D,A	EP-A-0 533 268 (GLAXO GROUP LIMITED) * page 33 - page 38; revendications * ---	1-19
D,A	GB-A-2 273 930 (GLAXO GROUP LIMITED) * page 43 - page 47; revendications * ---	1-19
D,A	WO-A-94 15920 (GLAXO GROUP LIMITED) * page 37 - page 44; revendications * ---	1-19
D,A	WO-A-95 04729 (SMITH KLINE BEECHAM) * page 25 - page 28; revendications * ---	1-19
A	WO-A-95 06044 (SMITH KLINE BEECHAM) * page 16 - page 20; revendications * -----	1-19
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
		C07D
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
7 Octobre 1996		Luyten, H
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'un moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- A : membre de la même famille, document correspondant		

1

EPO FORM 150 (03.92) (P04C13)

THIS PAGE BLANK (USPTO)
